



"Vers la synthèse totale de l'halichlorine"

Smet, Coryse

Abstract

L'halichlorine, molécule isolée d'une éponge marine, a suscité notre intérêt non seulement pour son activité biologique attrayante, mais également pour le véritable défi que représente sa synthèse. Cet alcaloïde, en inhibant l'induction des VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), pourrait être utile pour le traitement de certains cancers. Au cours de cette thèse, nous avons progressé de manière significative via une synthèse originale pour atteindre un intermédiaire clé. Dans ce but, plusieurs méthodologies développées au sein de notre laboratoire ont été utilisées, comme la formation d'orthoesters ou encore une réaction de spiroannélation. Diverses autres méthodologies intéressantes ont également fait l'objet de beaucoup d'attentions, dont un réarrangement de Beckmann et une contraction de sulfure d'Eschenmoser.

Document type : *Thèse (Dissertation)*

Référence bibliographique

Smet, Coryse. *Vers la synthèse totale de l'halichlorine*. Prom. : Marko, Istvan

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences
MOlecules, Solids and ReactiviTy (MOST)
Laboratoire de chimie organique et médicinale



Vers la synthèse totale de l'halichlorine

*Thèse présentée en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences*

SMET Coryse

Avril 2016

Membres du jury

Pr. Benjamin Elias
(UCL, secrétaire)

Pr. Gwilherm Evano
(ULB)

Pr. Jean-François Gohy
(UCL, président)

Pr. Delphine Joseph
(Université Paris Sud)

Pr. István Markó
(UCL, promoteur)

Merci au Fond pour la Recherche dans
l'Industrie et l'Agriculture (FRIA/FNRS) pour
le soutien financier et à l'Université catholique de Louvain.

Remerciements

Au terme de ces quatre années, je souhaiterais remercier différentes personnes qui ont contribué de près ou de loin, chacune à leur façon, à la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, merci Boss pour m'avoir accueillie dans votre laboratoire et pour avoir ainsi rendu ma thèse possible. Sans votre acharnement et votre temps je n'aurais pas été aussi bien préparée pour le jury FRIA. Merci pour vos conseils, idées et suggestions inépuisables mais aussi pour votre disponibilité.

Un tout grand merci à Fabio qui fait en sorte que le laboratoire tourne rendant ainsi notre travail possible. Ton expérience et tes conseils profitent également à tous les chercheurs. Je n'oublie évidemment pas mon passage, un peu furtif, dans ton laboratoire ni ton accueil dans ton bureau en fin de thèse. Merci aussi pour ta relecture de mon dernier chapitre.

Merci également à Chantal sur qui l'on peut toujours compter pour la partie administrative, pas toujours évidente, et ce malgré la quantité de boulot que tu as déjà. Grâce à ton travail, on y voit beaucoup plus claire dans les documents et procédures à suivre ce qui permet un gain de temps considérable.

J'ai débuté mon aventure au labo dans le bureau de « *Steve et ses Stevettes* ». Steve merci infiniment de m'avoir « pris sous ton aile » à mon arrivée. Merci pour tes conseils, tes connaissances et tes magnifiques paroles de chansons qui égayaient mes journées. Merci également pour le temps que tu as consacré à la relecture de ce travail.

Merci Simon pour tes conseils, astuces et bricolages. Grâce à toi j'ai eu la chance de travailler dans un labo plein de vie et de bonne humeur : de superbes posters, une culture musicale indiscutable, et des blagues et jeux de mots de haut niveau !

Le laboratoire du Phoenix n'aurait cependant pas été pareil sans Boris et Kenji. Boris, merci d'avoir féminisé un peu le labo avec ton adoration pour James Blunt ;) et pour ta bonne humeur. Kenji, à l'écoute et motivé, ce fût un véritable plaisir de t'encadrer pendant ton mémoire et de t'avoir au labo durant mes derniers mois de thèse (j'ai enfin trouvé quelqu'un qui parle tout seul plus que moi ;) !).

Puis est né le labo du Faisan Doré. Merci à vous, Simon, Pol et Julien pour la très agréable ambiance de travail et pour m'avoir épargner vos journées à une chanson en boucle.

Merci également à mon deuxième correcteur, Laurent d'avoir relu ma thèse mais aussi pour tes conseils et idées au labo.

L'ambiance générale au labo, ne serait évidemment pas la même sans l'ensemble des membres du laboratoire présents durant ces quatre années au cours des pauses de midi parfois animées, des journées et repas de Noël, des soirées préparations de déguisements avant « Spa », des matchs de kicker... Merci donc à Akina, Alécia, Alex, Alice, Chris, Damien, Emilie, Florian, Géraldine, Gullu, Hodney, Jack-Phillipe, Jemina, Jérôme, J-F, Jiri, Kev, Lio, Marcel, Marion, Nadia, Nico, Quentin, Ratchanee, Sophie, Thibaut, Thierry, Thomas, Vivian, Xiao Feng, Xiya.

Un tout grand merci à mes parents, mes frères et à ma soeur pour leur soutien depuis 29 ans. Merci pour les moments en famille, toujours précieux et ressourçants.

Gwen, je ne te le dis probablement pas suffisamment mais jamais je ne te remercierai assez pour tout ce que tu m'apportes et fais pour moi. Que ce soit pour tes conseils et connaissances en chimie ou tes tentatives presque désespérées et ton acharnement pour me faire découvrir de la « vrai » musique mais surtout pour ta patience, ton soutien, ton humour et ta façon de me rebooster dans les moments de doutes : MERCI, MERCI et MERCI. Ta présence à mes côtés ces dernières années m'a énormément aidée à avancer. Tu m'as également offert le plus des cadeaux, notre magnifique petite famille.

Abréviations

9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

Ac : acétyle

ACN : azobiscyclohexylnitrile

AIBN : azobisisobutyronitrile

AL : acide de Lewis

APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionization

APP : acide polyphosphorique

BINAP : 2,2'-bis-1,1'-binaphtyle

Bn : benzyle

Boc₂O : dicarbonate de di-*tert*-butyle

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

CBS : catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata

Cbz : carboxybenzyle

cc : concentré

CDI : 1,1'-carbonyldiimidazole

CI : Chemical Ionization

CNC : 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine

Cp : cyclopentadiényl

CSA : acide camphorsulfonique

d : days

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

Dec. : décomposition

DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium

DMA : diméthylacétamide

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMP : periodinane de Dess-Martin

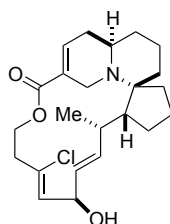
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppf : (diphénylphosphino)ferrocène
DTBMP : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
eq. : équivalent
ESI : Electron Spray Ionization
h : heure
HMPA : hexaméthylphosphoramide
IBX : acide 2-iodobenzoïque
IC₅₀ : concentration inhibitrice médiane
ImH : imidazole
j : jour
LDA : diisopropylamidure de lithium
LDL : Low Density Lipoprotéine
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
***m*CPBA** : acide métachloroperbenzoïque
MNBA : anhydride 2-méthyl-6-nitrobenzoïque
MOM-Cl : méthyl chlorométhyl éther
MsCl : chlorure de méthanesulfonyle
MSH : *o*-mésitylènesulfonylhydroxylamine
NBS : *N*-bromosuccinimide
NCS : *N*-chlorosuccinimide
NMO : *N*-méthylmorpholine
Ns : nosyle
P.E. : petroleum ether
PCC : chlorochromate de pyridinium
PivCl : chlorure de pivaloyle
PMP : *p*-méthoxyphényle
Py : pyridine
rdt : rendement
Red-Al : hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium
Red-Alp : Red-Al modifié avec une pyrrolidine
rt : room temperature

t : temps
T° : température
T3P : anhydride propylphosphonique
ta : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDPSCI : chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle
TBSCI : chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle
TBSOTf : trifluoromethanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyl
TESCI : chlorure de triéthylsilyle
Tf : trifluoromethanesulfonate
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine
TMSOTf : trifluoromethanesulfonate de triméthylsilyle
Tol. : toluène
TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
Ts : tosyle
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1
vol. : volume

Résumé

Ce travail a porté sur l'exploration d'une nouvelle approche vers la construction de l'halichlorine (**1.1**). Bien que la synthèse totale n'ait pas été achevée, nos recherches ont permis de progresser de manière significative dans son développement.

L'halichlorine (**1.1**, Figure 1), molécule isolée d'une éponge marine, a suscité notre intérêt non seulement pour son activité biologique particulière mais également pour le véritable challenge que représente sa synthèse. Cet alcaloïde, en inhibant l'induction des VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*), pourrait être utile pour le traitement de certains cancers.



halichlorine 1.1

Figure 1

Plusieurs méthodologies, mises au point dans notre laboratoire, ont été appliquées pour arriver au composé spirocyclique **1.11** (Schéma 1). La formation de l'orthoester **1.12** a été développée par le professeur N. Maulide au départ de 4-chlorobutyronitrile **4.1** en deux étapes. En parallèle, l'éther d'énol silylé **1.13** est formé en utilisant une procédure déjà connue dans la littérature. Les intermédiaires **1.12** et **1.13** sont ensuite couplés via les conditions étudiées par le docteur A. Ates employant du chlorure de zinc. Le céto-cétal **4.4** ainsi obtenu, est placé en présence de

tert-butanolate de potassium et d'eau selon la méthode mise au point par le docteur J.-C. Vanherck pour conduire au composé spirannique **1.11**.

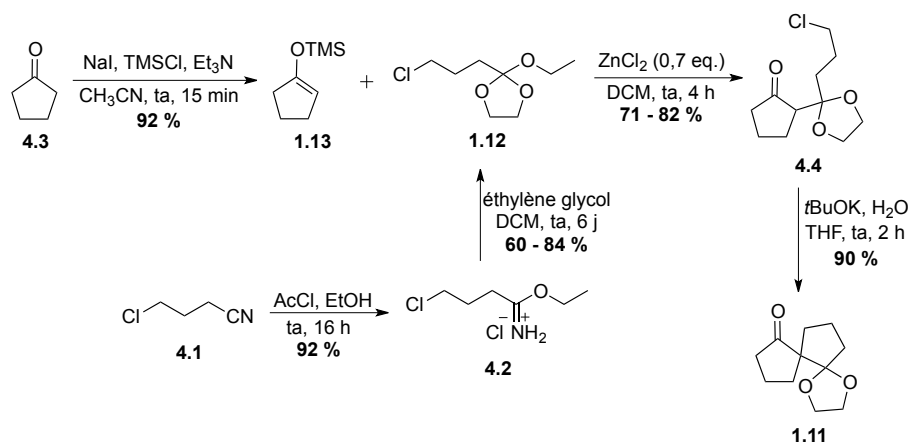


Schéma 1 : premières étapes vers l'intermédiaire **1.11**.

L'oxime **4.7** est ensuite formée avec d'excellents rendements. Pour l'étape suivante, les conditions utilisées par C. Mathot ont été étudiées et quelque peu modifiées (Schéma 2). D'autres tentatives ont été réalisées pour effectuer la transformation de l'oxime **4.7** en lactame **1.10** mais en vain.

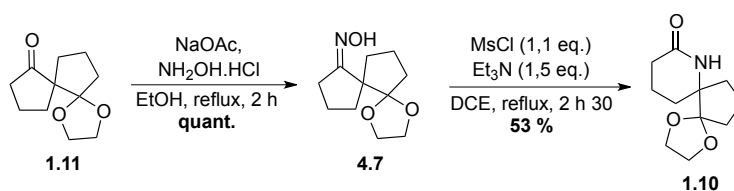


Schéma 2 : formation du lactame **1.10** dans les conditions de C. Mathot.

Au départ du produit de réarrangement de Beckmann **1.10**, plusieurs voies de synthèses ont été explorées afin d'atteindre notre but. Finalement, c'est en formant le thiolactame **4.35** et le

β -cétoester **4.103** que la synthèse a pu progresser jusqu'à l'intermédiaire avancé **4.113** (Schéma 3).

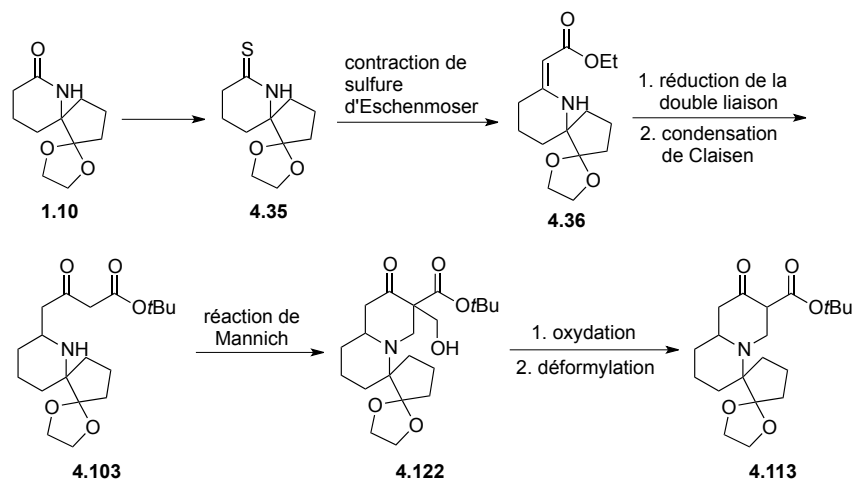
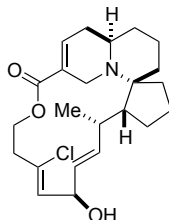


Schéma 3 : dernières étapes vers la formation du composé tétracyclique **4.113**.

Summary

Our work focussed on the development of a novel route towards the assembly of halichlorine (**1.1**). Although, the total synthesis has not been completed, important progress towards our goal were accomplished.

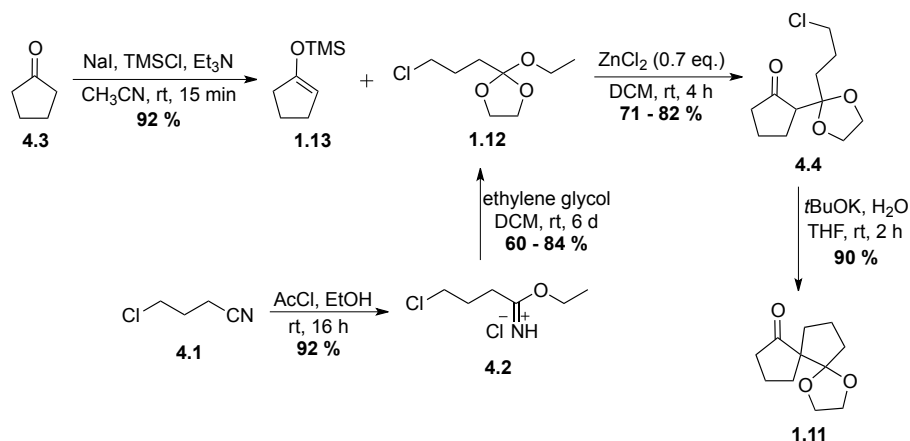
Halichlorine (**1.1**, Figure 1), isolated from a marine sponge, has aroused our interest not only for its attractive biological activity but also for the real challenge posed by its synthesis. This alkaloid, by inhibiting the induction of VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*), could be useful for the treatment of some cancers.



halichlorine **1.1**

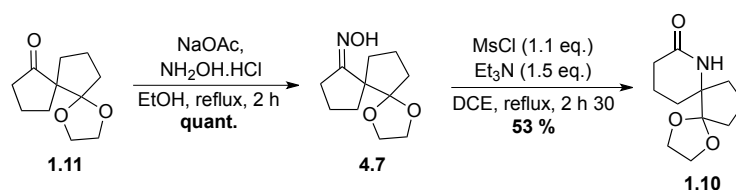
Figure 1

Several methodologies discovered in our laboratory were applied to obtain the spirocyclic compound **1.11** (Scheme 1). The formation of the orthoester **1.12** rests on the method developed by Pr. N. Maulide from 4-chlorobutyronitrile **4.1** in two steps. In parallel, the silyl enol ether **1.13** is formed using a known procedure from the literature. The intermediates **1.12** and **1.13** are then coupled under the conditions studied by Dr. A. Ates using zinc chloride. The keto-ketal **4.4** thus obtained is treated with potassium *tert*-butoxyde and water according to the method established by Dr. J.-C. Vanherck to yield the spiro compound **1.11**.



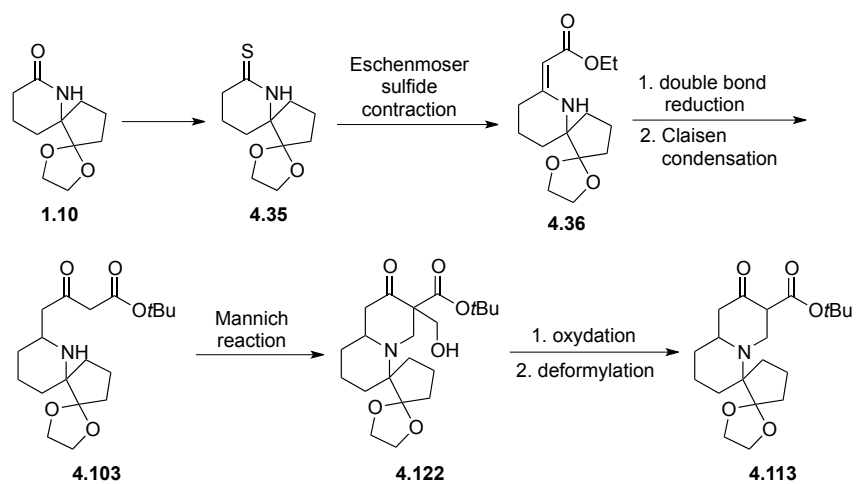
Scheme 1 : first steps towards the spiro compound **1.11**.

The oxime **4.7** is then formed with excellent yields. For the next step, the conditions used by C. Mathot were employed and studied in detail (Scheme 2). Several attempts were made to improve the transformation of the oxime **4.7** into the lactam **1.10** but in vain.



Scheme 2 : lactam **1.10** formation using the conditions developed by C. Mathot.

From the Beckmann product **1.10**, several synthetic routes have been explored to reach our goal. In the event, via the formation of the thiolactam **4.35** and the keto-ester **4.103**, we were able to advance up to the key-synthetic intermediate **4.113** (Scheme 3).



Scheme 3 : last steps towards the synthesis of the tetracyclic compound **4.113**.

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 Objectif de la recherche	2
1.2 Généralités sur l'halichlorine	4
1.3 Activités biologiques de l'halichlorine	6
1.3.1 VCAM-1 dans le système immunitaire	7
1.3.2 VCAM-1 et cancer	8
1.3.3 Intermédiaires synthétiques de l'halichlorine contre la leucémie	9
1.3.4 L'halichlorine contre l'athérosclérose	11
1.3.5 L'halichlorine contre l'hypertension	11
Chapitre 2 : Travaux précédents	13
2.1 Synthèse totale de Danishefsky	13
2.2 Synthèse totale de Heathcock	19
2.3 Synthèse totale de Clive	25
2.4 Synthèse totale de Arimoto et Uemura	35
2.5 Bilan des synthèses totales	42
2.6 Quelques synthèses du noyau spirocyclique	43
2.6.1 Via une cycloaddition de nitroène	43
2.6.2 Via un réarrangement semi-pinacolique	46
2.6.3 Via un processus radicalaire	48
2.6.4 Via une réaction ène intramoléculaire	50
Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann	51
3.1 Découverte d'une réaction fascinante	51
3.2 Mécanisme du réarrangement	53
3.3 Fragmentation de Beckmann	58
3.4 Conditions pour le réarrangement	59
3.4.1 L'organocatalyse ou l'auto-propagation	60
3.4.2 Les métaux de transition	69
3.4.3 Les catalyseurs supportés	72
3.4.4 Les liquides ioniques	76

3.4.5 Les micros-ondes.....	81
3.4.6 Les méthodes photochimiques.....	83
3.4.7 Conditions sans solvant.....	84
3.5 Variantes du réarrangement de Beckmann.....	86
3.5.1 Addition intramoléculaire.....	86
3.5.2 Addition intermoléculaire.....	88
3.6 Conclusions.....	90
Chapitre 4 : Résultats et discussion.....	93
4.1 Synthèse de l'oxime 4.7	94
4.1.1 Synthèse des deux précurseurs.....	94
4.1.2 Couplage des deux précurseurs.....	96
4.1.3 Spiroannélation de 4.4	97
4.1.4 Formation de l'oxime 4.7	99
4.2 Synthèse du lactame 1.10	100
4.2.1 Réarrangement de Schmidt.....	106
4.2.2 Optimisation des conditions initiales.....	108
4.3 Allylation du lactame 1.10	117
4.3.1 Activation du lactame par formation de chlorure d'imidoyle.....	120
4.3.2 Activation du lactame par l'anhydride triflique.....	123
4.3.3 Activation du lactame par le sel de Meerwein.....	127
4.4 Nouvelle voie de synthèse vers l'aldéhyde 1.8	129
4.4.1 Formation du thioamide 4.35	130
4.4.2 Réaction de « thio-Wittig ».....	135
4.4.3 Contraction de sulfure d'Eschenmoser.....	140
4.4.4 Formation de l'aldéhyde 1.8	164
4.5 Nouvelle stratégie vers l'intermédiaire 1.6	166
4.5.1 Formation de l'aminoester 4.105	166
4.5.2 Formation du β -cétioester 4.103	171
4.5.3 Réaction de Mannich.....	173

4.5.4 Réduction désoxygénante	175
4.5.5 Retour à la réaction de Mannich.	178
4.5.6 Oxydation de l'alcool 4.122	179
4.5.7 Vers la formation de l'ester α,β -insaturé 4.104	180
4.6 Conclusions générales	182
Chapitre 5 : Conclusions et perspectives	185
5.1 Conclusions.....	185
5.2 Perspectives.....	191
Chapitre 6 : Experimental part	197
6.1 General informations	197
6.2 Procedures	199
Imidate salt 4.2	199
Orthoester 1.12	200
Silyl enol ether 1.13	201
Chlorinated ketoketal 4.4	202
Spirocyclic compound 1.11	203
Oxime 4.7	204
Lactam 1.10	205
Thiolactam 4.35	206
Enaminoester 4.36	207
Aminoester 4.105b	209
Keto-ketene dithio acetal 4.101	210
Alcohol 4.102	211
Aldehyde 1.8	212
Alcohol 4.102b	215
<i>Tert</i> -butyl keto ester 4.103	216
Mannich product 4.122	218
Aldehyde 4.123	219
Deformylation product 4.113	221
Synthesis of the alkylating agents for the Eschenmoser sulfide contraction.....	222

Phosphorane 4.50	222
(E)-methyl 3-methoxybut-2-enoate 4.75	223
Methyl 4-bromo-3-methoxy-2-butenolate 4.72	224
Acetoacetate 4.79	225
Trimethyl bromoorthoacetate 4.96	225
1,1-bis(methylthio)-1-butene-3-one 4.99	226
4-bromo-1,1-bis(methylthio)but-1-ene-3-one 4.97	227

Chapitre 1

.....

Introduction

Au cours des siècles passés, les découvertes scientifiques ont permis aux être humains d'améliorer graduellement leur quotidien. Les chercheurs apportent chaque jour leur pierre à l'édifice en contribuant à faire avancer la science, souvent à petits pas et parfois, à sauts de géant.

Ainsi, dans la recherche contre le cancer, la découverte des rayons X en 1895 et de la radioactivité en 1896 furent des bouleversements importants dans le traitement de ces maladies. Ensuite, la mise en évidence des propriétés antitumorales du *cisplatine* dans les années soixantes et l'isolation du *taxol* en 1967 permirent également une avancée considérable. Le cancer, que beaucoup surnomme « le fléau du XXI^{ème} siècle », est responsable de nombreux décès chaque année. En 2012, le nombre de décès dans le monde était évalué à 8,2 millions et le nombre de nouveaux cas à 14,1 millions.¹ Il est estimé que ce chiffre devrait atteindre 22 millions au cours des vingt prochaines années.²

Le développement de nouveaux médicaments et traitements anticancéreux reste donc toujours important. En effet, même si la

¹ Fondation contre le cancer, www.cancer.be/cancerdanslemonde le 16 juin 2015.

² World Cancer Report, **2014**. IARC.

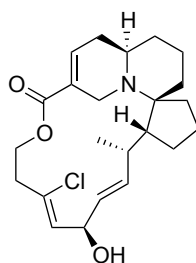
Chapitre 1 : Introduction

compréhension des modes de développement et de prolifération des cancers a fortement évoluée, beaucoup de travail reste à fournir. Ces dernières années, plusieurs méthodes de traitement prometteuses ont vu le jour, dont les traitements ciblés. Ceux-ci visent une anomalie spécifique du cancer, comme un gène ou une protéine. Du côté de la radiothérapie par exemple, la radiothérapie par des protons est également apparue récemment et semble efficace. Cette technique consiste à envoyer un faisceau de protons sur la tumeur et permet de cibler sélectivement celle-ci en endommageant moins les cellules saines à proximité que la radiothérapie « classique ».

Les traitements et méthodes de diagnostique ont également progressé, mais la quête de nouveaux produits efficaces continue. C'est dans cette optique que notre laboratoire de recherche s'intéresse depuis quelques années à la synthèse totale de l'halichlorine.

1.1 Objectif de la recherche

Durant cette thèse de doctorat, nous nous sommes attelés à la mise en œuvre d'une nouvelle synthèse totale, originale et efficace de l'halichlorine (**1.1**) (Figure 1.1).



halichlorine **1.1**

Figure 1.1 : halichlorine.

Chapitre 1 : Introduction

A cette fin, la rétrosynthèse présentée au Schéma 1.1 a été envisagée. L'halichlorine pourrait être obtenue par macrocyclisation de **1.2** après déprotection de l'éther silylé. Ce dernier proviendrait de la réaction de métathèse croisée entre le diène **1.3** et l'alcène **1.4** lui même issu de la cétone **1.5**. Celle-ci serait réduite, la double liaison hydrogénée diastéréosélectivement et finalement l'alcool déshydraté pour obtenir l'alcène terminal **1.4**.

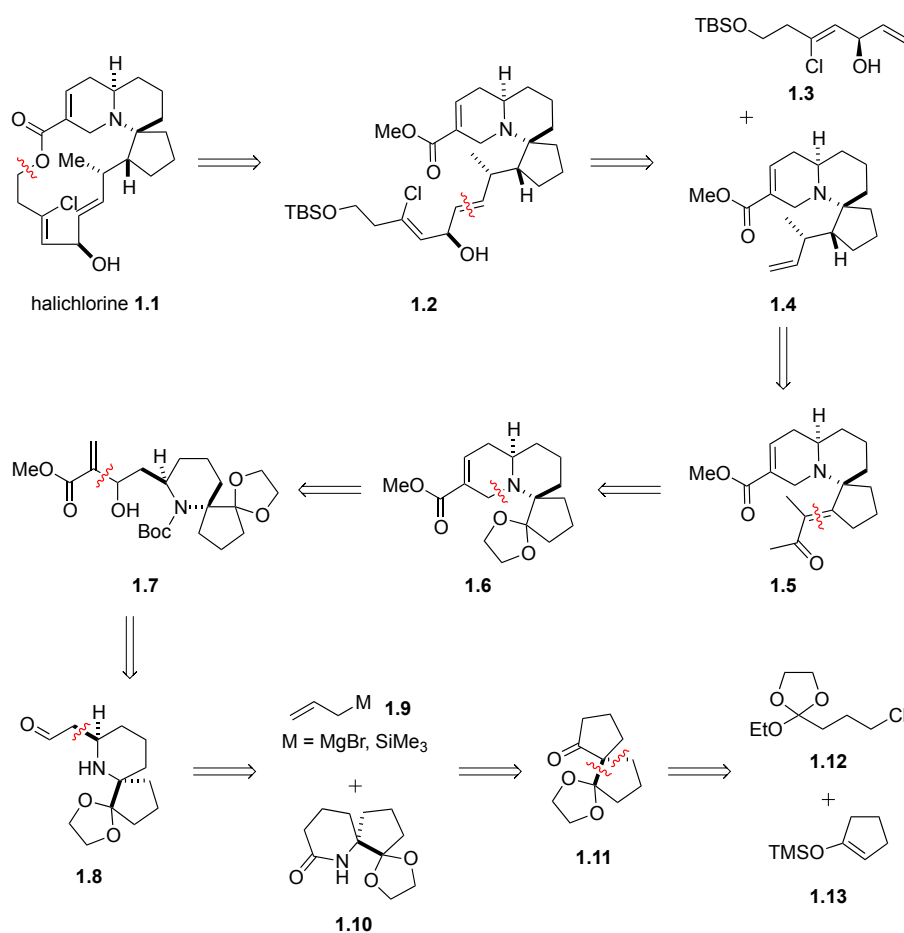


Schéma 1.1 : rétrosynthèse envisagée de l'halichlorine.

Chapitre 1 : Introduction

La cétone α,β -insaturée **1.5**, dériverait, quant à elle, du composé tétracyclique **1.6**. La déprotection de ce dernier, suivie d'une réaction avec le réactif de Grignard dérivé du 2-bromo-2-butène et finalement un réarrangement de Dauben–Michno conduirait à **1.5**. La formation du bicycle azoté insaturé **1.6** serait réalisée au départ de l'adduit de Baylis–Hillman **1.7** par addition de l'amine déprotégée sur la double liaison, après activation de l'alcool. Ce composé dériverait de l'aldéhyde **1.8** qui pourrait être synthétisé au départ du lactame **1.10**. Cet intermédiaire serait obtenu par réarrangement de Beckmann de l'oxime dérivée du céto-cétal **1.11**, lui-même assemblé par notre méthodologie de spiro-annélation basée sur les orthoesters fonctionnalisés, tels que **1.12**, et l'éther d'énol silylé **1.13**.

Des travaux exploratoires ont été réalisés par C. Mathot au cours de son mémoire et ont servi de base pour nos recherches.³ Ses efforts lui ont permis de mettre au point les premières étapes de la synthèse jusqu'au lactame **1.10**.

La construction de l'halichlorine constitue un réel défi synthétique de part la complexité structurale de la molécule : présence de six centres asymétriques, d'un centre spirannique et d'une lactone macrocyclique. Mais c'est également pour ses activités biologiques intéressantes, qui en font une cible pharmacologique de choix, que nous nous sommes penchés sur sa synthèse.

1.2 Généralités sur l'halichlorine

Dans leur quête de nouveaux médicaments, les scientifiques se tournent notamment vers des produits naturels issus de différentes sources. Au cours des soixante dernières années, les

³ Mathot C., *Vers la synthèse totale de l'Halichlorine*, Mémoire, **2009**, UCL.

Chapitre 1 : Introduction

éponges marines ont été considérées comme une mine d'or suite à la diversité de leurs métabolites. Plus de 5000 espèces ont été découvertes à ce jour, mais il semblerait qu'il en existe plus de 8000.⁴ Ce qui laisse donc supposer que de nombreuses pépites restent encore à découvrir dans nos océans. Cependant, l'extraction de composés nouveaux et généralement présents en faibles quantités au départ d'éponges marines n'est guère efficace du point de vue du rendement d'isolation. De plus, prélever directement les éponges marines des océans serait une véritable catastrophe pour la préservation de la faune, ces organismes étant eux-mêmes en nombres limités. Le ramassage intensif de certaines de ces éponges a d'ailleurs déjà conduit à leur disparition. Une possibilité plus attractive est la culture de ces organismes marins. Plusieurs équipes de recherche travaillent sur ce sujet, mais malheureusement, jusqu'à présent, les différentes techniques développées sont peu efficaces. Il faut également ajouter que les éponges marines ont une croissance assez lente, qu'elles sont relativement fragiles et beaucoup de précautions doivent donc être prises lors de leur culture.⁵ Enfin, signalons que de plus en plus fréquemment, les chercheurs s'aperçoivent que les produits d'intérêt ne sont pas générés par l'éponge elle-même, mais par des microorganismes qui la parasite. Un cas particulièrement flagrant est celui de l'acide okadaïque (Figure 1.2), produit par un dinoflagellé qui contamine l'éponge *Halichondria okadai*.⁶

⁴ Perdicaris, S.; Vlachogianni, T.; Valavanidis, A. *Nat. Prod. Chem. Res.* **2013**, *1*, 1000114 (8 pages).

⁵ (a) Belarbi, E. H.; Contreras, Gómez, A.; Chisti, Y.; García, Camacho, F.; Molina, Grima, E. *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 585–598. (b) Hausmann, R.; Vitello, M. P.; Leitermann, F.; Syldatk, C. *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 117–127.

⁶ (a) Tachibana, K.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469–2471. (b) Cohen, P.; Holmes, C. F. B.; Tsukitani, Y. *Trends Biochem. Sci.* **1990**, *15*, 98–102.

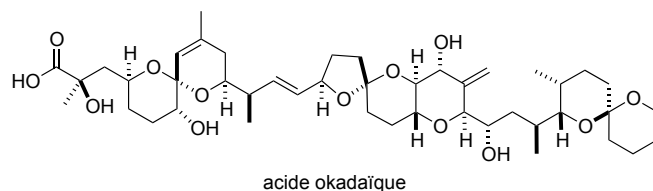


Figure 1.2

C'est pourquoi la synthèse organique reste un outil crucial dans le développement de nouveaux médicaments.

L'halichlorine fait partie de ces composés naturels issus de nos océans et qui possèdent une activité biologique intéressante. Uemura et son équipe furent les premiers à l'isoler de l'éponge marine *Halichondria okadaï* Kadota en 1996 dans les eaux Japonaises (70,8 mg au départ de 200 kg d'éponges humides, soit un rendement de 3.5×10^{-7} %).⁷ Ils ont pu déterminer la stéréochimie relative de la molécule. Finalement, deux ans plus tard, cette même équipe a publié la stéréochimie absolue de notre cible **1.1**.⁸

1.3 Activités biologiques de l'halichlorine

L'halichlorine a démontré plusieurs activités biologiques importantes. Cette molécule est notamment capable d'inhiber l'induction des protéines VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) ($IC_{50} = 70 \mu\text{g/mL}$). Ces molécules d'adhésion jouent un rôle primordial dans le système immunitaire ainsi que dans le développement de certaines maladies.

⁷ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3867–3870.

⁸ Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 861–862.

1.3.1 VCAM-1 dans le système immunitaire

Lors de phénomènes d'inflammation, les tissus inflammés émettent des composés qui peuvent ensuite être détectés par le système immunitaire. En réponse à cette émission, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins produisent des molécules d'adhésion à leur surface, notamment les VCAM-1. Ces protéines trans-membranaires interagissent alors avec les leucocytes présents dans le flux sanguin, activant leur capacité à traverser la paroi des vaisseaux sanguins pour accéder au site d'inflammation (Figure 1.3).⁹ Cette traversée procède en plusieurs étapes : l'accrochage, suivi d'un mouvement de roulement le long de la paroi (5) et finalement l'adhésion des leucocytes à la paroi (6), qui par la suite accèdent au tissu inflammé (7).

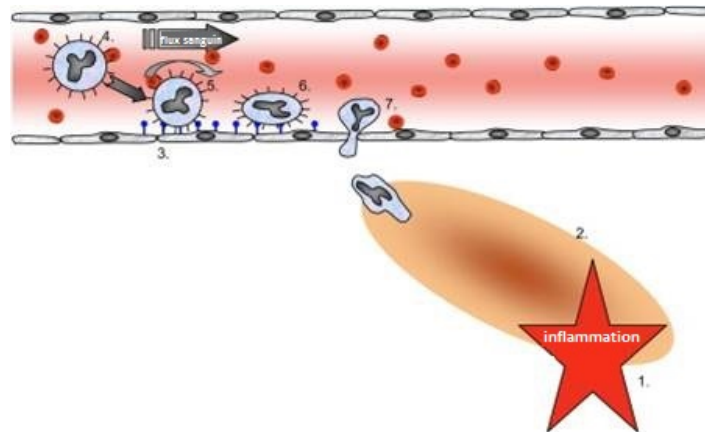


Figure 1.3 : rôle des VCAM-1 dans le système immunitaire. Le tissu inflammé (1) envoie un message (2) au système immunitaire. En réponse, des molécules d'adhésion (3) apparaissent à la surface des parois des vaisseaux sanguins, permettant aux leucocytes de quitter les vaisseaux sanguins (7). (image adaptée de la référence 9).

⁹ Kelly, M.; Hwang, J. M.; Kubes, P. J. *Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *120*, 3–10.

1.3.2 VCAM-1 et cancer

Une forte expression de VCAM-1 a été observée à la surface des cellules cancéreuses pour différents types de cancer comme par exemple celui du sein, de l'estomac, du rein et aussi de la peau. Cependant, le mode d'action des VCAM-1 dans le développement de ces maladies n'est, à ce jour, pas totalement élucidé.

En effet, différents mécanismes semblent intervenir dépendant du type de cancer. De plus, plusieurs modes d'action pourraient coexister dans la prolifération de tumeurs dans le corps pour une même sorte de cancer !¹⁰

Des chercheurs ont proposé que les tumeurs utiliseraient les VCAM-1 pour échapper au système immunitaire et ainsi proliférer (Figure 1.4).¹¹ Les lymphocytes T possèdent à leur surface des intégrines $\alpha_4\beta_1$ qui peuvent interagir avec les VCAM-1. Cette action minimiserait le contact direct entre les cellules T et la tumeur et conduirait même à l'éloignement des lymphocytes T diminuant ainsi leur quantité à proximité de la tumeur (Figure 1.4, A). Par contre, en l'absence de VCAM-1 à la surface de la tumeur, les lymphocytes pourraient interagir directement avec elle (Figure 1.4, B).

¹⁰ Chen, Q.; Massagué, J. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 5520–5525.

¹¹ Wu, T.-C. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6003–6006.

Chapitre 1 : Introduction

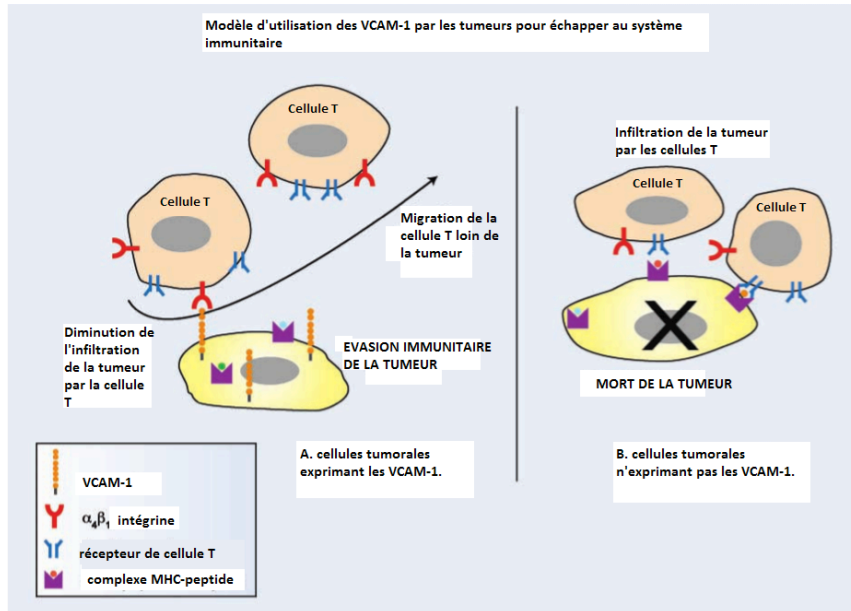


Figure 1.4 : modèle d'utilisation des VCAM-1 par les tumeurs pour échapper au système immunitaire. (image adaptée de la référence 11).

Tout ceci nous laisse penser que l'halichlorine pourrait être efficace pour empêcher certains cancers de proliférer en inhibant l'induction des VCAM-1. Mais cet alcaloïde présente également des activités biologiques qui pourraient s'avérer utiles contre d'autres maladies.

1.3.3 Intermédiaires synthétiques de l'halichlorine contre la leucémie

L'équipe du professeur Shishido a travaillé sur le développement d'une synthèse de l'halichlorine. En 2002, ils ont mis en évidence la capacité de certains des intermédiaires synthétiques obtenus durant leurs travaux à induire l'apoptose de cellules leucémiques

Chapitre 1 : Introduction

cultivées (lignée cellulaire THP-1).¹² Parmi ceux-ci, le composé **1.19** (Figure 1.5), possédant une structure relativement proche du produit naturel, présente l'activité la plus élevée ($IC_{50} = 5.0 \mu M$).

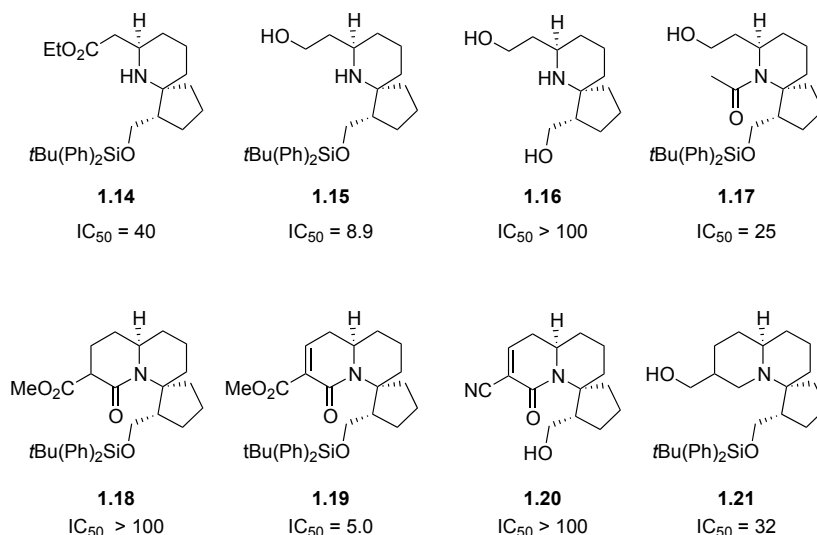


Figure 1.5 : certains des intermédiaires synthétiques étudiés par l'équipe de Shishido et leur IC_{50} en μM .

Il est également intéressant de noter qu'en l'absence de l'insaturation (**1.18** vs **1.19**), l'activité chute fortement. Finalement, les auteurs ont également constatés l'importance du groupement protecteur (**1.15** vs **1.16**).

Ces résultats indiquent donc qu'il serait également judicieux d'examiner de plus près l'activité biologique de certains intermédiaires que nous préparerons au cours de la synthèse.

¹² Itoh, M.; Kuwahara, J.; Itoh, K.; Fukuda, Y.-i.; Kohya, M.; Shindo, M.; Shishido, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2069–2072.

1.3.4 L'halichlorine contre l'athérosclérose

L'athérosclérose est dû au vieillissement des artères et est caractérisée par une rigidification et perte d'élasticité des tissus qui les constituent. De plus, elle est souvent accompagnée d'un dépôt lipidique sur la paroi interne des artères. Au début de la maladie, l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de radicaux libres conduit à l'expression des molécules d'adhésions spécifiques aux leucocytes, comme les VCAM-1, par les cellules endothéliales, ce qui entraîne l'adhésion et l'accumulation de monocytes dans l'intima qui se transforment ensuite en macrophages puis en cellules spumeuses à l'origine de l'athérosclérose. L'inhibition des VCAM-1 permettrait de réduire cette accumulation et par conséquent pourrait être utile pour le traitement de cette maladie.¹³

1.3.5 L'halichlorine contre l'hypertension

Une autre utilité thérapeutique possible de cet alcaloïde a été découverte il y a quelques années. Il a été mis en évidence que l'halichlorine est capable d'inhiber les canaux calciques au niveau des cellules des muscles lisses vasculaires.¹⁴ Ceci permet de diminuer la concentration intracellulaire en calcium et de réduire ainsi les contractions vasculaires. C'est cette approche qui est souvent utilisée dans le traitement de l'hypertension.

Etant données ces différentes applications thérapeutiques potentielles, l'halichlorine constitue une cible pharmacologique de choix. L'extraire directement au départ d'une éponge marine n'est

¹³ Tsubosaka, Y.; Murata, T.; Yamada, K.; Uemura, D.; Hori, M.; Ozaki, H. *J. Pharmacol. Sci.* **2010**, *113*, 208–213.

¹⁴ Tsubosaka, Y.; Murata, T.; Kinoshita, K.; Yamada, K.; Uemura, D.; Hori, M.; Ozaki, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *628*, 128–131.

Chapitre 1 : Introduction

pas efficace du point de vue du rendement d'isolation. De plus, la culture de ces organismes marins n'est pas encore au point et « piller » nos océans n'est pas, non plus, une solution. C'est pourquoi la synthèse organique reste un outil puissant et incontournable pour accéder à ce type de produits naturels.

Chapitre 2

.....

Travaux précédents

L'halichlorine a déjà fait l'objet de plusieurs synthèses totales et formelles. Jusqu'à présent, quatre synthèses totales ont été publiées. La première, décrite par Dirk Trauner et Samuel Danishefsky remonte à dix-sept ans. Elle fut suivie, cinq ans plus tard par celle de Clayton Heathcock. Enfin, deux autres synthèses totales ont encore été effectuées : en 2009 par l'équipe de Derrick Clive et plus récemment, en 2014, par Daisuke Uemura et Hirokazu Arimoto.

La première partie de ce chapitre reprend ces différentes synthèses totales puis, dans la deuxième partie, certaines méthodologies développées pour la formation du centre spirannique de l'halichlorine seront présentées.

2.1 Synthèse totale de Danishefsky

L'équipe du professeur Danishefsky, publia la première synthèse totale stéréocontrôlée de l'halichlorine en 1999. La stratégie envisagée par ce laboratoire consistait à assembler la sous-unité spiroquinolizidine **2.1** d'une part et le fragment **2.2** contenant le chlorure vinylique Z d'autre part (Schéma 2.1).^{15,16}

¹⁵ Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513–6516.

¹⁶ Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542–3545.

Chapitre 2 : Travaux précédents

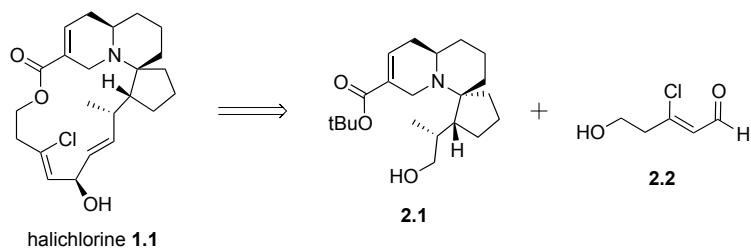


Schéma 2.1 : stratégie de rétrosynthèse de Danishefsky.

La synthèse du composé tricyclique **2.1** débute par la formation du lactame de Meyers **2.5** au départ de l'acide carboxylique **2.4** et de D-(-)-phenylglycinol **2.3** (Schéma 2.2).¹⁷ L'allylation de l'adduit **2.5** est ensuite réalisée avec un très bon rendement via la méthodologie de Sakurai appliquée au *O,N*-acétal **2.5**.¹⁸ Une débenzylation réductrice du bicyclolactame **2.6**, suivie d'une étape de protection, permet l'obtention du lactame protégé **2.7**. La méthylation stéréosélective de ce dernier sur la face convexe, conduit à la formation de l'intermédiaire **2.8**. Les auteurs ont alors essayé de le réduire directement en l'alcool **2.10** mais en vain. Par conséquent, le bicyclic **2.8** a d'abord été hydrolysé pour fournir l'acide γ aminé **2.9** énantiomériquement pure. Celui-ci est alors activé sous forme d'anhydride mixte pour être réduit *in situ* en l'alcool **2.10** qui est alors protégé. Le professeur Danishefsky et son équipe avaient ensuite imaginé que la formation de l'hétérocycle azoté pourrait être réalisée par addition intramoléculaire de l'amine sur une double liaison activée. Pour cela, une hydroboration, suivie d'une elongation de chaîne via la méthode de Suzuki utilisant le méthyl-(*Z*)-iodoacrylate, est

¹⁷ (a) Ragan, J. A.; Clafey, M. C. *Heterocycles* **1995**, *41*, 57–70. (b) Ennis, M. D.; Hoffman, R. L.; Ghazal, N. B.; Old, D. W.; Mooney, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813–5817.

¹⁸ (a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 9503–9569. (b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1–8.

Chapitre 2 : Travaux précédents

effectuée.¹⁹ L'ester insaturé **2.12** résultant est alors déprotégé et une basification permet la déprotonation de l'ammonium, ce qui induit l'addition de Michael intramoléculaire pour former la pipéridine **2.13** comme unique diastéréoisomère. A ce stade de la synthèse, quatre stéréocentres ont déjà été construits.

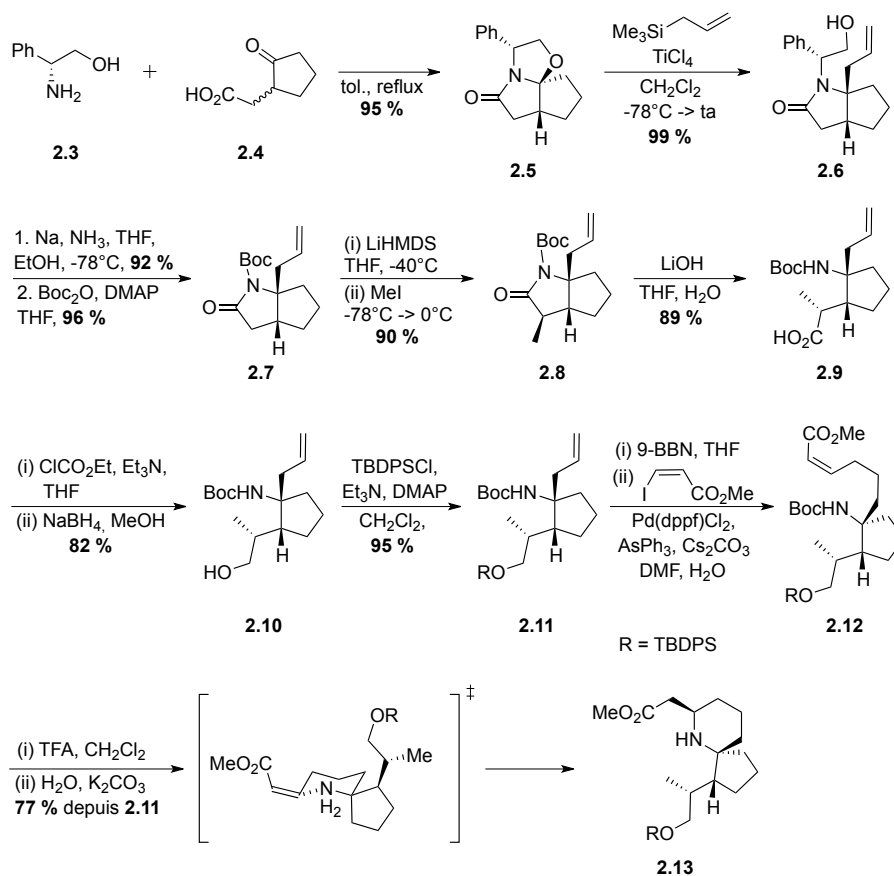


Schéma 2.2 : préparation de la pipéridine **2.13**.

¹⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

L' amino ester **2.13** obtenu est transformé en β -céto ester **2.14** par condensation de Claisen (Schéma 2.3).²⁰ La fermeture du bicyclic azoté est effectuée par une réaction de Mannich. La quinolizidine **2.15** est obtenue sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères et de tautomères. Cependant, ceci n'altère en rien l'efficacité de la synthèse étant donné que l'étape suivante consiste en la formation de l'ester α,β -insaturé **2.16**. C'est par le protocole de Ganem que cette réduction désoxygénante est réalisée.²¹ Les auteurs ont proposé un mécanisme passant d'abord par la formation de l'énolate de zirconium qui subirait l'hydrozirconation intramoléculaire pour conduire à l'ester α,β -insaturé. L'éther silylé **2.16** est alors déprotégé pour aboutir à l'alcool **2.1**.

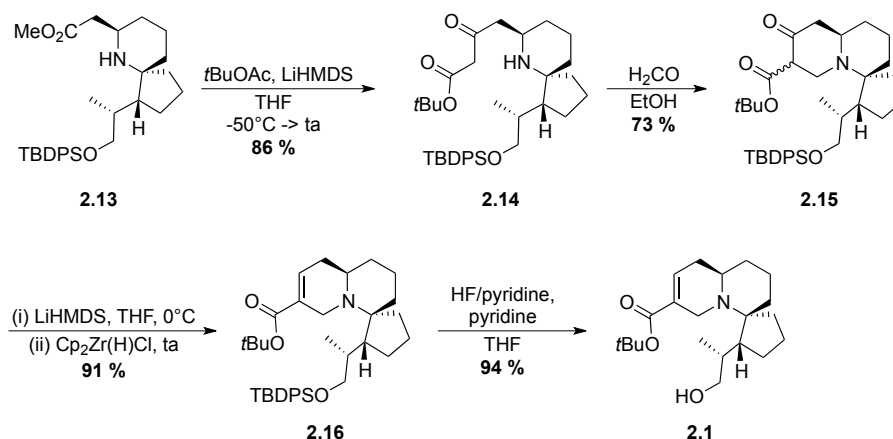


Schéma 2.3 : formation de l'alcool **2.1**.

A ce niveau de la synthèse, les auteurs planifiaient d'oxyder l'alcool **2.1** pour ensuite réaliser une oléfination et ainsi construire la chaîne macrocyclique. De nombreuses tentatives ont

²⁰ (a) Patel, D. V.; Schmidt, R. J.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7143–7151. (b) Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4852–4856.

²¹ Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7461–7464.

Chapitre 2 : Travaux précédents

été faites pour réaliser cette oxydation. Toutefois, l'épimérisation du centre chiral en α de l'alcool a aussi été observée. Finalement, après beaucoup d'efforts, l'aldéhyde **2.17** a été obtenu en utilisant du perruthénate de tétrapropylammonium et du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (Schéma 2.4).²² Malheureusement, une fois de plus, la stratégie a dû être ajustée car l'oléfination de **2.17** n'a jamais aboutie. C'est finalement la formation de l'alcyne **2.18** via le réactif de Seyferth-Gilbert qui s'est avérée efficace et a permis de poursuivre la synthèse.²³ Avec cet intermédiaire en main, une hydrozirconation suivie d'un échange de métal avec le diméthyl zinc conduit à la formation de l'organozincique **2.19**.²⁴ L'addition *in situ*, de l'amino alcool chiral **2.20**, suivi de l'énal **2.21** génère l'alcène **2.22** sous la forme d'un mélange 4:1 en faveur de l'épimère en C-17 souhaité.²⁵ L'ester **2.22** est converti en ester silylé, tout en protégeant l'alcool secondaire. La déprotection subséquente de l'alcool primaire est réalisée en même temps que la formation de l'acide carboxylique. La macrolactonisation du composé **2.23** dans les conditions développée par Keck²⁶ suivie de la déprotection de l'alcool secondaire permettent d'obtenir l'halichorine.

²² Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639–666.

²³ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.

²⁴ (a) Wipf, P.; Ribe, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454–6455. (b) Wipf, P.; Coish, P. D. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5073–5076. (c) Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197–5200.

²⁵ (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856. (b) Soai, K.; Takahashi, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1257–1258. (c) Dreisbach, G.; Wischnewski, U.; Wandrey, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 875–878.

²⁶ Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.

Chapitre 2 : Travaux précédents

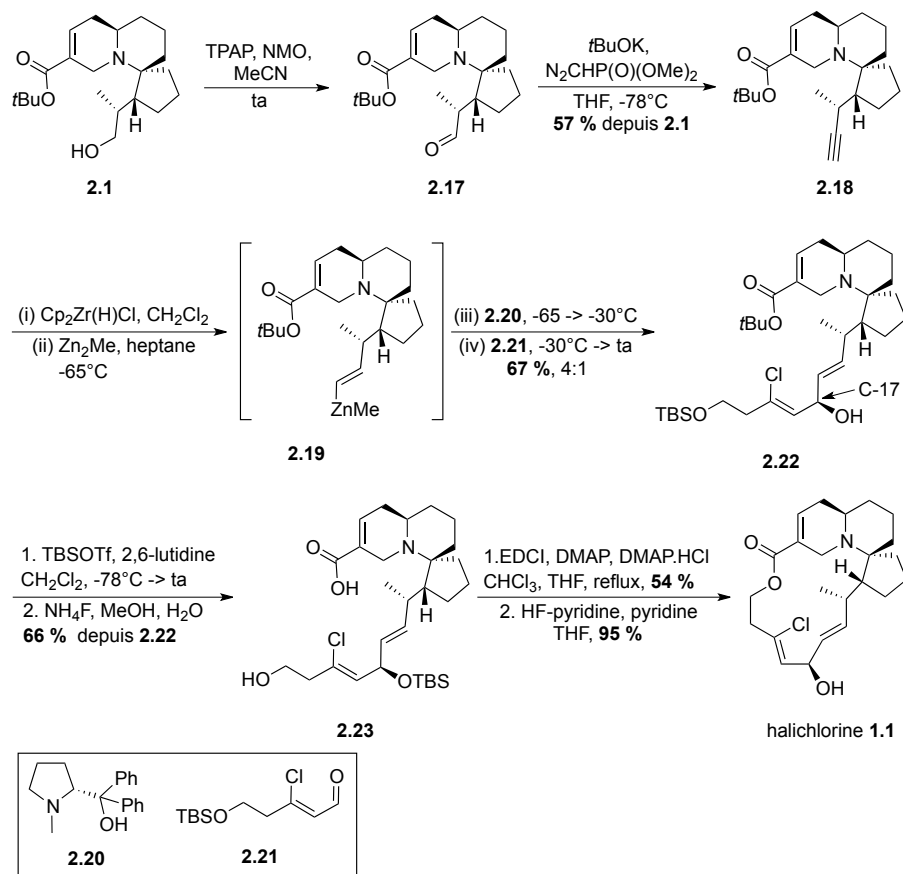


Schéma 2.4 : formation de l'halichlorine.

En parallèle, l'énal **2.21** est préparé en six étapes en utilisant la méthode de Weinreb (Schéma 2.5).²⁷ Le 3-butyn-1-ol **2.24** est transformé en l'acide carboxylique **2.25**. Ce dernier est converti stéréosélectivement en l'alcène *Z* **2.26** via une addition d'acide chlorhydrique catalysée par du chlorure de cuivre.²⁸ Cet adduit est ensuite silylé et l'acide carboxylique **2.27** est généré après une hydrolyse basique. Enfin, la formation de l'amide de Weinreb

²⁷ Keen, S. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6739–6741.

²⁸ Kurtz, A. N.; Billups, W. E.; Greenlee, R. B.; Hamil, H. F.; Pace, W. T. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3141–3147.

2.28, suivie de sa réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium, permet l'obtention de l'énal **2.21**.²⁹

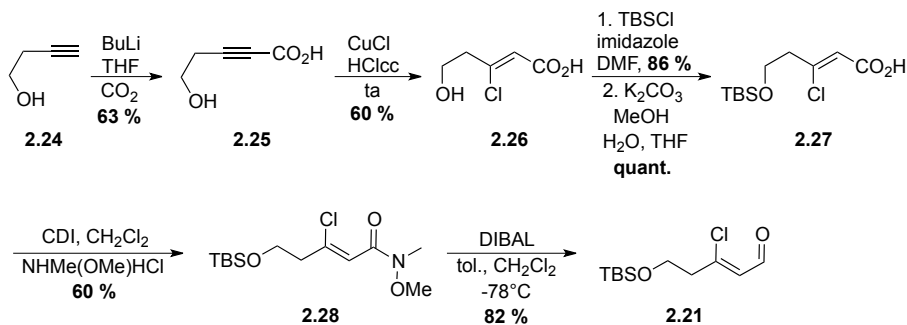


Schéma 2.5 : formation de l'aldéhyde **2.21**.

L'équipe du professeur Danishefsky a réalisé la première synthèse totale stéréocontrôlée de l'halichlorine en 22 étapes linéaires avec un rendement global de 2,8 %. Parallèlement, la chaîne latérale a été formée en six étapes linéaires et avec un rendement de 16 %.

2.2 Synthèse totale de Heathcock

Cinq ans plus tard, la seconde synthèse totale, racémique cette fois, du macrocycle **1.1** est publiée par l'équipe du professeur Heathcock.³⁰ Deux fragments ont été imaginés, l'aldéhyde **2.29** comprenant le centre spirannique et le phosphorane **2.30** (Schéma 2.6).

²⁹ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.

³⁰ Christie, H. S.; Heathcock, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 12079–12084.

Chapitre 2 : Travaux précédents

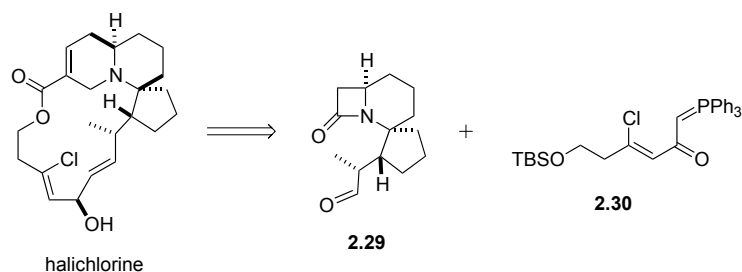


Schéma 2.6 : stratégie de synthèse de Heathcock.

Le lactame **2.29** est obtenu au départ du pyrrolidinocyclopentène **2.31**. Ce composé est d'abord alkylé pour former **2.32** (Schéma 2.7). La réduction de l'ester, suivie du traitement post-opératoire de l'alcool ainsi généré, induit sa cyclisation intramoléculaire sur l'énamine, conduisant au composé tricyclique **2.33**.

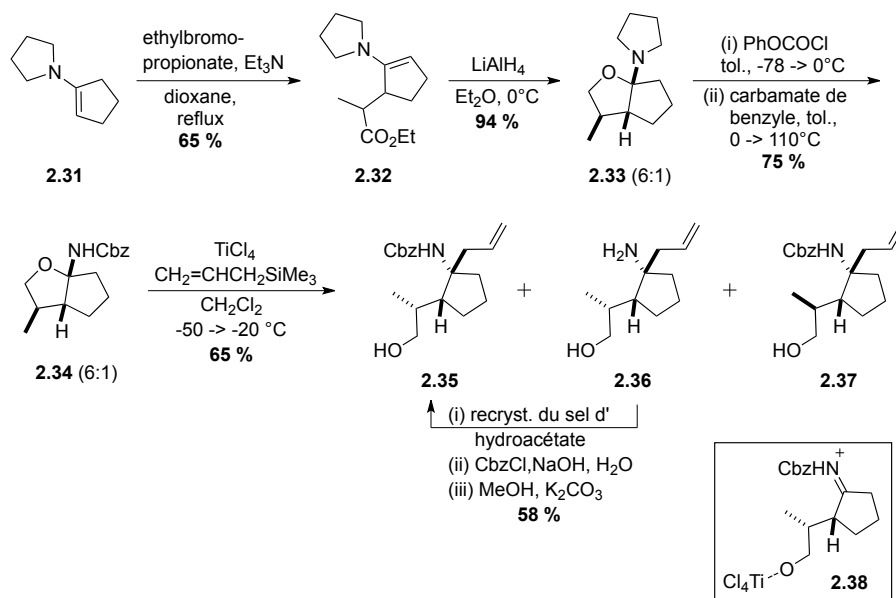
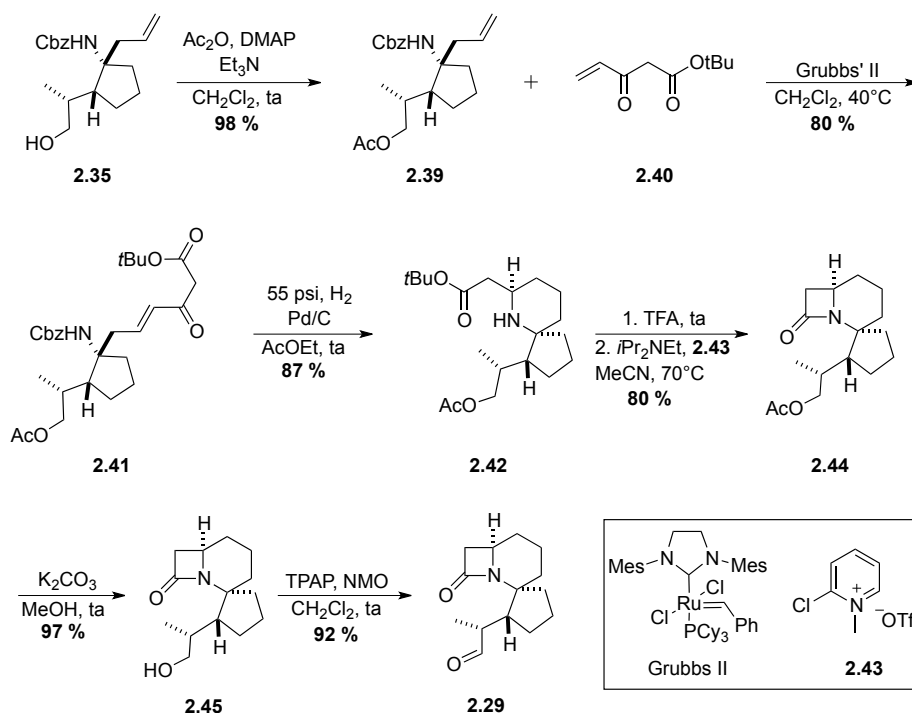


Schéma 2.7 : synthèse de l'alcool **2.35**.

L'amine **2.33** est convertie en carbamate **2.34** après activation avec du chloroformate de phényle et réaction de l'oxonium intermédiaire avec du carbamate de benzyle. L'allylation de ce

dernier conduit à la formation de trois composés : le produit désiré **2.35**, l'amine déprotégée **2.36** qui peut être reprotégée, et le composé **2.37** issu de l'addition sur la face la plus encombrée de l'acyliminium **2.38**.

L'alcool **2.35** est acylé pour obtenir l'ester **2.39** qui, par une réaction de métathèse croisée avec l'oléfine **2.40**, fournit l'énone **2.41** (Schéma 2.8).^{31,32}



Une hydrogénation/hydrogénéolyse de cet intermédiaire conduit à la pipéridine **2.42** comme seul isomère.³³ Celle-ci est transformée

³¹ (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956. (b) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784. (c) Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

³² Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717–4719.

Chapitre 2 : Travaux précédents

en acide aminé, ce qui permet la formation du β -lactame **2.44** en utilisant le réactif de Mukaiyama **2.43**. La déprotection de l'alcool primaire, suivie d'une oxydation, conduit à l'aldéhyde **2.29**, nécessaire à l'étape de couplage.

L'autre partenaire pour cette réaction est le phosphorane **2.30** (Schéma 2.9). Ce composé est formé au départ de l'acide **2.27**, un intermédiaire déjà rencontré dans la synthèse de Danishefsky (Schéma 2.5).²⁷ La réaction de Wittig subséquente permet l'obtention de l'oléfine **2.46**.

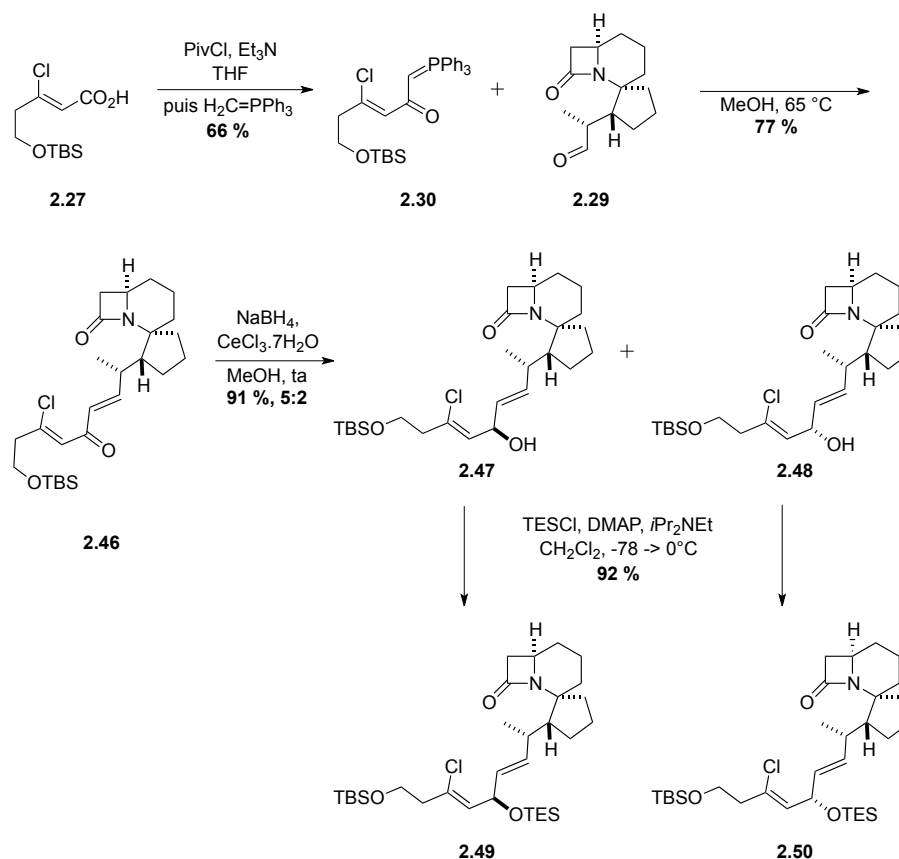


Schéma 2.9 : formation des alcools protégés **2.49** et **2.50**.

³³ (a) Arimoto, H.; Asano, S.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3583–3586. (b) Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Heterocycles* **2003**, *59*, 441–444.

Chapitre 2 : Travaux précédents

La réduction de la cétone **2.46** dans les conditions de Luche ³⁴ conduit aux alcools **2.47** et **2.48** dans un ratio 5:2 en faveur du diastéréoisomère souhaité. La protection de l'alcool secondaire complète la formation de la chaîne latérale.

Les cinq stéréocentres étant installés, il reste à former le bicyclic azoté et à fermer le macrocycle. Dans ce but, le β -lactame **2.49** est clivé en utilisant du Red-Alp (un analogue du Red-Al comprenant une pyrrolidine), ce qui permet la réduction directe en l'aldéhyde **2.52** via la formation de l'énamine **2.51** qui se décompose en **2.52** au contact du gel de silice (Schéma 2.10).³⁵ La réaction du phosphonoacrylate de triméthyle avec l'aldéhyde **2.52** forme un mélange des thioethers **2.53** et **2.54**.³⁶ Un traitement du thioether *E* **2.54** avec du thiophénolate de lithium conduit à l'obtention d'un mélange *E/Z* dans lequel l'isomère *Z* **2.53** est majoritaire. L'isomérisation de la double liaison à lieu via addition/élimination du thiophénolate.

³⁴ Gemal, A. L.; Luche, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

³⁵ Abe, T.; Haga, T.; Negi, S.; Morita, Y.; Takayanagi, K.; Hamamura, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2701–2710.

³⁶ Semmelhack, M. F.; Tomesh, J. C.; Czarny, M.; Boettger, S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1259–1262.

Chapitre 2 : Travaux précédents

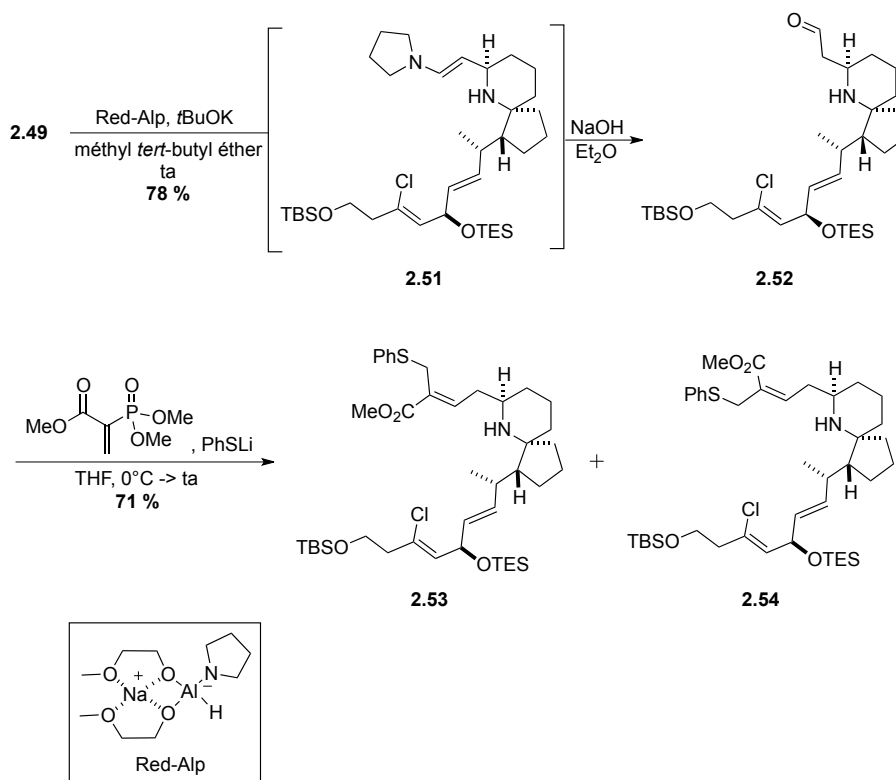


Schéma 2.10 : formation des oléfines **2.53** et **2.54**.

En chauffant **2.53** ou le mélange **2.53** et **2.54** en présence de thiophénol et de carbonate de potassium, la déhydroquinolizidine **2.56** est obtenue (Schéma 2.11). Les auteurs ont postulés que la cyclisation procédait par réaction d'addition/élimination du thiophénolate de potassium, conduisant à l'ester insaturé intermédiaire **2.55** qui subit rapidement l'addition intramoléculaire de l'amine secondaire. Les groupes protecteurs silylés sont ensuite ôtés en utilisant du fluorure de tétrabutylammonium et le diol résultant **2.57** est saponifié pour fournir l'acide correspondant. La (\pm)-halichlorine est finalement obtenue par macrolactonisation dans les conditions de Keck.²⁶

Chapitre 2 : Travaux précédents

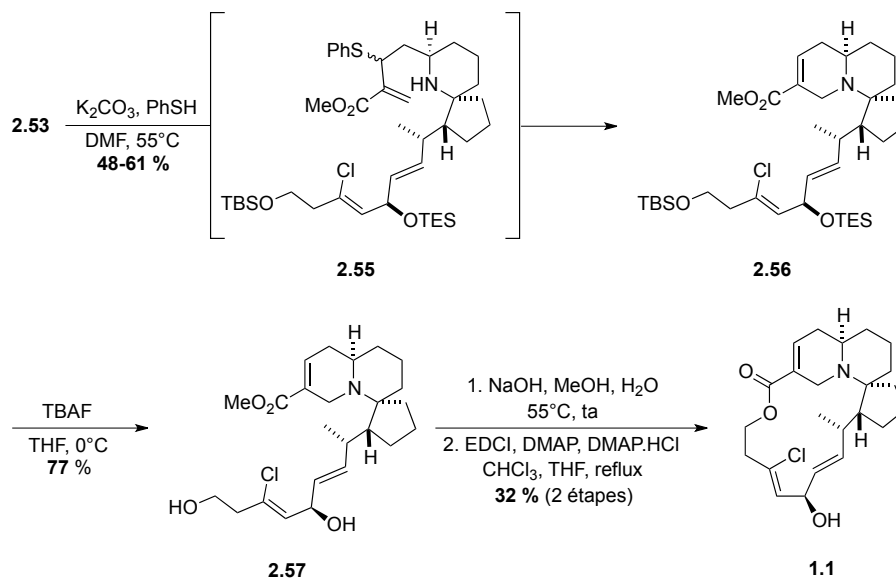


Schéma 2.11 : synthèse de la (±)-halichlorine.

L'équipe du professeur Heathcock a donc développé une synthèse totale de la (±)-halichlorine en 21 étapes linéaires avec un rendement global de 0,8 %. Le nombre d'étapes total, incluant la formation de la chaîne latérale, est de 26. Bien qu'elle soit plus courte que celle de Danishefsky, le rendement total de cette synthèse est plus faible et, surtout, elle n'est pas énantiosélective.

2.3 Synthèse totale de Clive

C'est au cours de sa thèse de doctorat, pendant une présentation réalisée par un membre de son laboratoire sur les alcaloïdes marins, que D. Clive tomba sous le charme de l'halichlorine. Il démarra son propre laboratoire de recherche à l'université d'Alberta en 1975 et travailla notamment sur la synthèse de différents produits naturels. Comme il se doit, au cours de ces quarante ans, il entreprit la synthèse totale de l'halichlorine.

Chapitre 2 : Travaux précédents

Lorsqu'il débuta ses recherches, les travaux de Danishefsky n'étaient pas encore parus.^{15,16} Après quelques modifications d'approche vers le centre spirannique,^{37,38,39} Clive et son équipe publient la synthèse totale de la (±)-halichlorine en 2009.⁴⁰ Les deux fragments imaginés sont repris au Schéma 2.12.

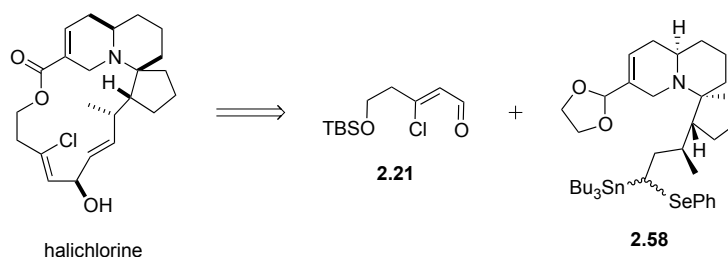


Schéma 2.12 : stratégie de Clive.

La synthèse commence avec le diacide **2.59**. Celui-ci est d'abord estérifié, puis hydrogéné⁴¹ et finalement benzylé⁴² pour conduire au diester **2.60** (Schéma 2.13). L'utilisation de la base chirale **2.61** permet d'obtenir l'intermédiaire allylé **2.62** avec un excès énantiomérique de 67 %.⁴³ Ce dernier est alors réduit et mono-protégé pour aboutir à l'alcène **2.63**. Les auteurs planifiaient de protéger l'alcool le moins encombré mais c'est finalement l'autre qui a réagi.

³⁷ Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8503–8507.

³⁸ Yu, M.; Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2879–2881.

³⁹ Clive, D. L. J.; Wang, J.; Yu, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2853–2855.

⁴⁰ (a) Clive, D. L. J. *et al. J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7417–7428. (b) Clive, D. L. J. *Strategies Tact. Org. Synth.* **2012**, 8, 25–54.

⁴¹ Chênevert, R.; Dickman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3332–3341.

⁴² Chong, H.-S.; Garmestani, K.; Bryant, H. L.; Brechbiel, Jr.; Brechbiel, M. W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7745–7750.

⁴³ Bambridge, K.; Beglay, M. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3391–3394.

Chapitre 2 : Travaux précédents

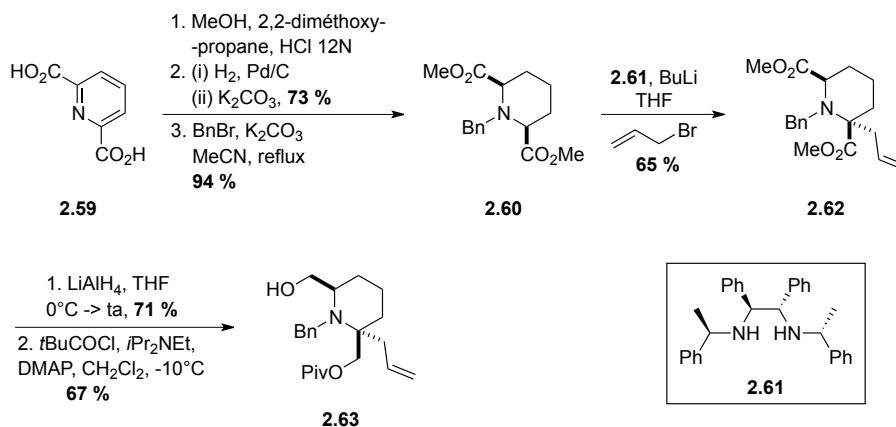


Schéma 2.13 : formation de l'alcène **2.63**.

La fonction alcool restante est alors protégée en utilisant du méthyl chlorométhyl éther (Schéma 2.14). L'alcène terminal **2.64** subit une séquence hydroboration/oxydation pour conduire à l'alcool primaire **2.65** qui est protégé à son tour. Une réduction de l'ester **2.66** à l'hydruire de diisobutylaluminium produit l'alcool **2.67**. Celui-ci est alors oxydé dans les conditions de Swern et l'aldéhyde **2.68** résultant est converti en un mélange diastéréoisomérique d'esters **2.69** par réaction aldol avec du propanoate de méthyle. Les deux composés peuvent être séparés à ce stade, mais la stéréochimie du nouveau centre formé n'était pas établie à ce niveau de la synthèse. Elle n'influence cependant pas la suite des opérations.

Tous les centres stéréochimiques nécessaires à la construction du deuxième cycle sont présents et la dernière étape (**2.68** -> **2.69**) permet l'introduction des atomes qui seront utilisés pour le former.

Chapitre 2 : Travaux précédents

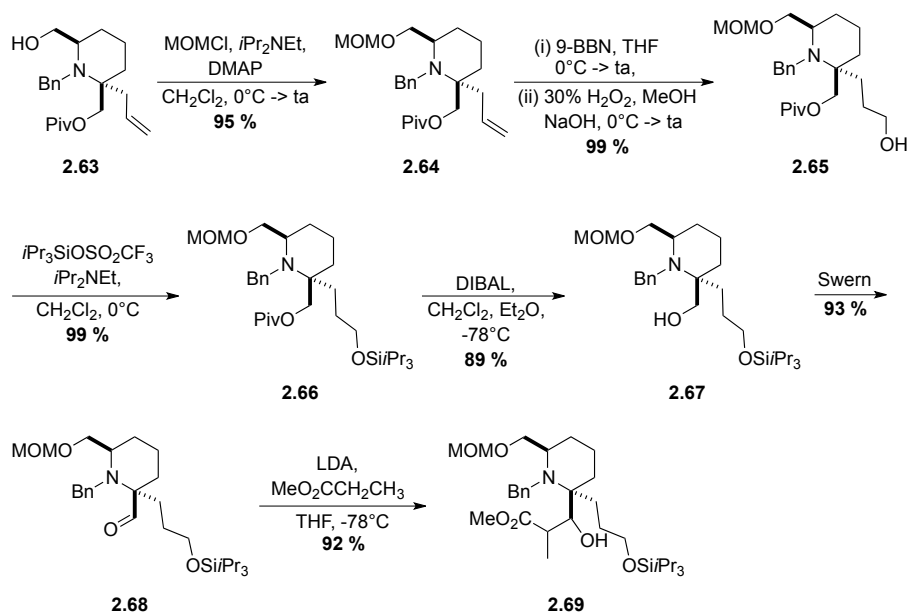


Schéma 2.14 : formation de l'ester **2.69**.

L'amine **2.69** est déprotégée et la cyclisation intramoléculaire de **2.70** peut être réalisée pour aboutir au bicyclic **2.71** (Schéma 2.15). Le mélange de diastéréoisomères de l'alcool **2.71** est alors déshydraté en énone **2.72** via mésylation et élimination. Le groupement triisopropyl silyle est ensuite remplacé par un substituant sélénié. Une ouverture de cycle de l'intermédiaire **2.74** résultant, par ozonolyse et réduction *in situ* à basse température, avec réduction concomitante du sélénosé formé *in situ* au cours de l'ozonolyse, permet d'obtenir le composé tricarbonylé **2.75**.⁴⁴

⁴⁴ (a) Reich, H. J.; Shah, S. K.; Chow, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6648–6656.
 (b) Clive, D. L. J.; Postema, M. H. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 235–236.

Chapitre 2 : Travaux précédents

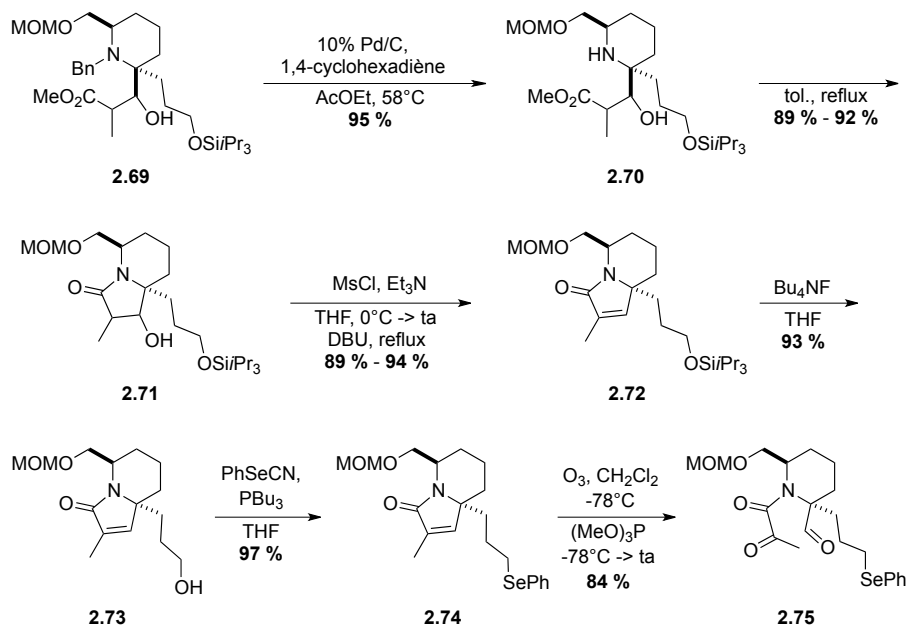


Schéma 2.15 : synthèse du composé tricarbonylé sélénié **2.75**.

La réaction de **2.75** avec du DBU induit une réaction aldol intramoléculaire et la déshydratation subséquente fournit l' α -céto-lactame **2.76** (Schéma 2.16). L'étape suivante devait consister en une cyclisation radicalaire sur cette oléfine activée. Cependant, l'énone est trop facilement réduite par l'hydruire de tributyle étain. Afin de diminuer sa réactivité, **2.76** est réduit en l' α -hydroxy lactame correspondant dans les conditions de Luche³⁴ et l'alcool est protégé pour former **2.77**. Celui-ci, placé dans les conditions de cyclisation radicalaire, génère trois produits. Le composé majoritaire est l'acétate attendu **2.78**, mais le dérivé **2.79**, issu de la migration [1,2] du groupement acétate,⁴⁵ et l'énone **2.80** ont également été isolés.

⁴⁵ Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3273–3312.

Chapitre 2 : Travaux précédents

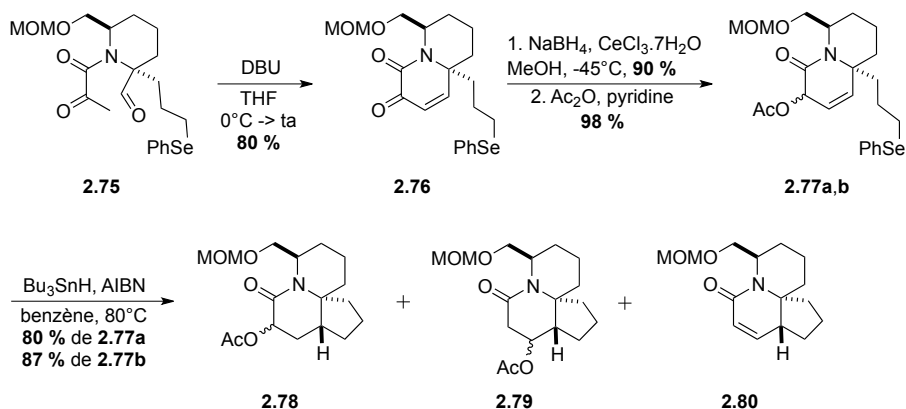


Schéma 2.16 : formation de l'énone **2.80** et des acétates **2.78** et **2.79**.

La formation de **2.80** fût plutôt une bonne surprise étant donné que ce composé est un intermédiaire que les auteurs planifiaient de rencontrer plus tard dans la synthèse. Les acétates **2.78** et **2.79** sont transformés en l'énone **2.80** en deux étapes (Schéma 2.17). Ils sont d'abord déacétylés puis, les alcools **2.81** et **2.82** correspondants sont transformés en **2.80** via l'utilisation de 2-nitrophényl sélénocyanate et de tributylphosphine.⁴⁶

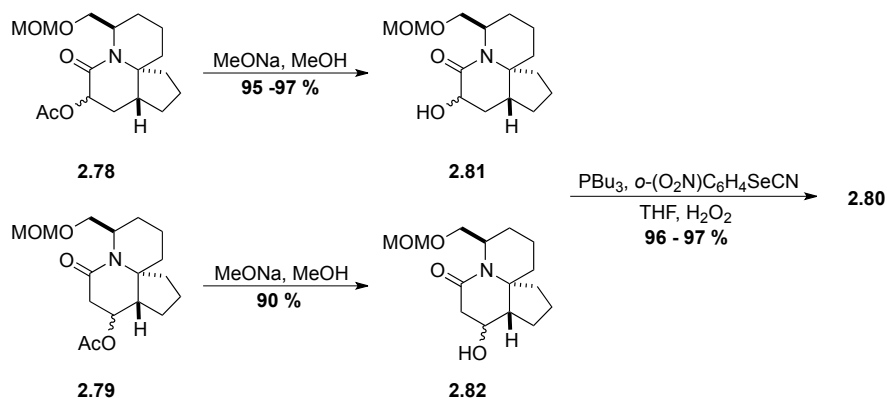
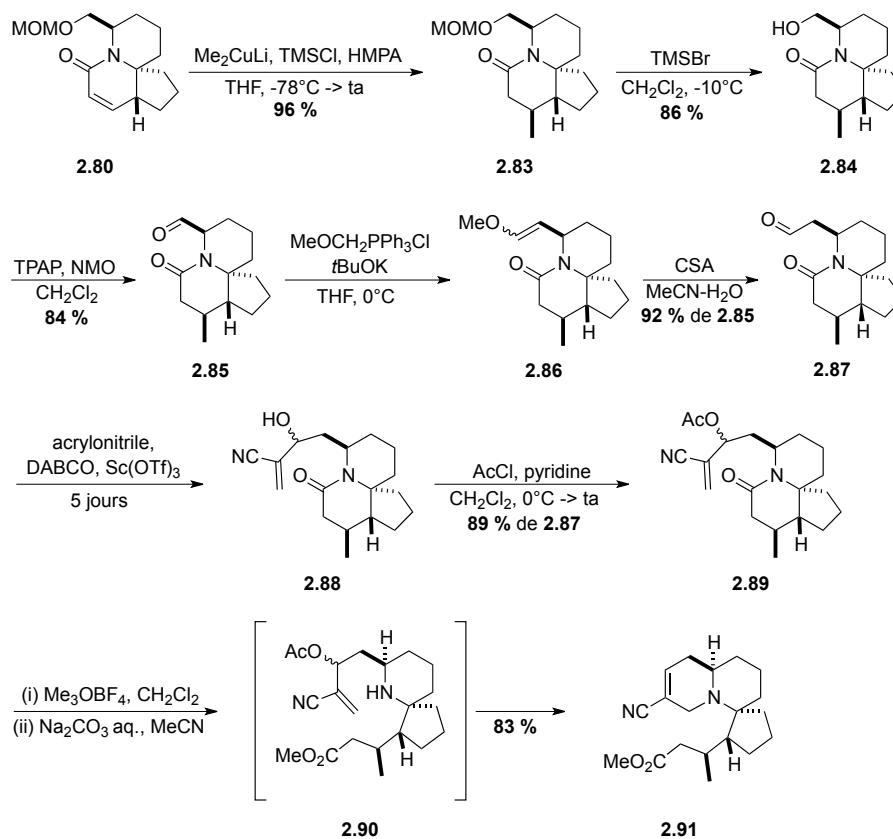


Schéma 2.17 : conversion des acétates **2.78** et **2.79** en l'énone **2.80**.

⁴⁶ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.

Chapitre 2 : Travaux précédents

L'introduction du méthyle est ensuite réalisée par utilisation d'un cuprate, ce qui conduit à la cétone **2.83** avec un excellent rendement et avec la stéréochimie désirée.⁴⁷ L'alcool primaire est déprotégé puis oxydé en l'aldéhyde **2.85** (Schéma 2.18).²²



Une oléfination de Wittig conduit à l'alcène **2.86** qui est transformé en aldéhyde **2.87** par traitement acide. Les atomes nécessaires à la construction du prochain cycle sont ajoutés par un couplage de Baylis–Hillman. La réaction est lente mais permet

⁴⁷ (a) Amat, M.; Prez, M.; Llor, N.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 611–614. (b) Herdeis, C.; Kaschinski, C.; Karla, R.; Lotter, H. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 867–884.

Chapitre 2 : Travaux précédents

d'obtenir l'alcool souhaité **2.88** qui est directement converti en acétate **2.89**. C'est ce dernier qui sera le point de départ pour la construction du bicycle azoté. L'ouverture du lactame est réalisée par *O*-alkylation avec le sel de Meerwein, suivi d'un traitement aqueux basique pour fournir l'amine **2.90** qui cyclise spontanément en tricycle **2.91**.⁴⁸

Pour atteindre la cible, Clive et son équipe ont alors mis en place la chaîne latérale sur le cycle à cinq chaînons. Les groupements ester et nitrile de **2.91** sont réduits, en deux fois, en alcool et en aldéhyde à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium (Schéma 2.19). L'aldéhyde **2.92** est protégé sous forme d'acétal et l'alcool **2.93** est oxydé. L'aldéhyde **2.94** est traité avec du lithium de tributylstannane. L'alcool ainsi formé est directement mis en présence de sélénocyanate de phényle et de tributylphosphine pour fournir le *Se,Sn*-acétal **2.58**. Lorsque celui-ci est mis en présence de butyllithium, une hétérolyse de la liaison carbone-étain permet la formation d'un carbanion stabilisé par le sélénium⁴⁹ qui réagit alors avec l'aldéhyde **2.21**, généré en utilisant la méthode de Weinreb.²⁷ Un mélange de β -hydroxysélénides **2.95** est obtenu. Le groupement sélénium est éliminé par oxydation, ce qui conduit à la formation de la dernière insaturation présente dans la molécule finale. L'alcool **2.96** est ensuite protégé et l'acétal est retiré pour conduire à l'aldéhyde **2.98**.⁵⁰

⁴⁸ (a) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300–308. (b) Deslongchamps, P.; Lebreux, C.; Taillefer, R. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1665–1669.

⁴⁹ Clive, D. L. J.; Yu, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6018–6021.

⁵⁰ Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930–5938.

Chapitre 2 : Travaux précédents

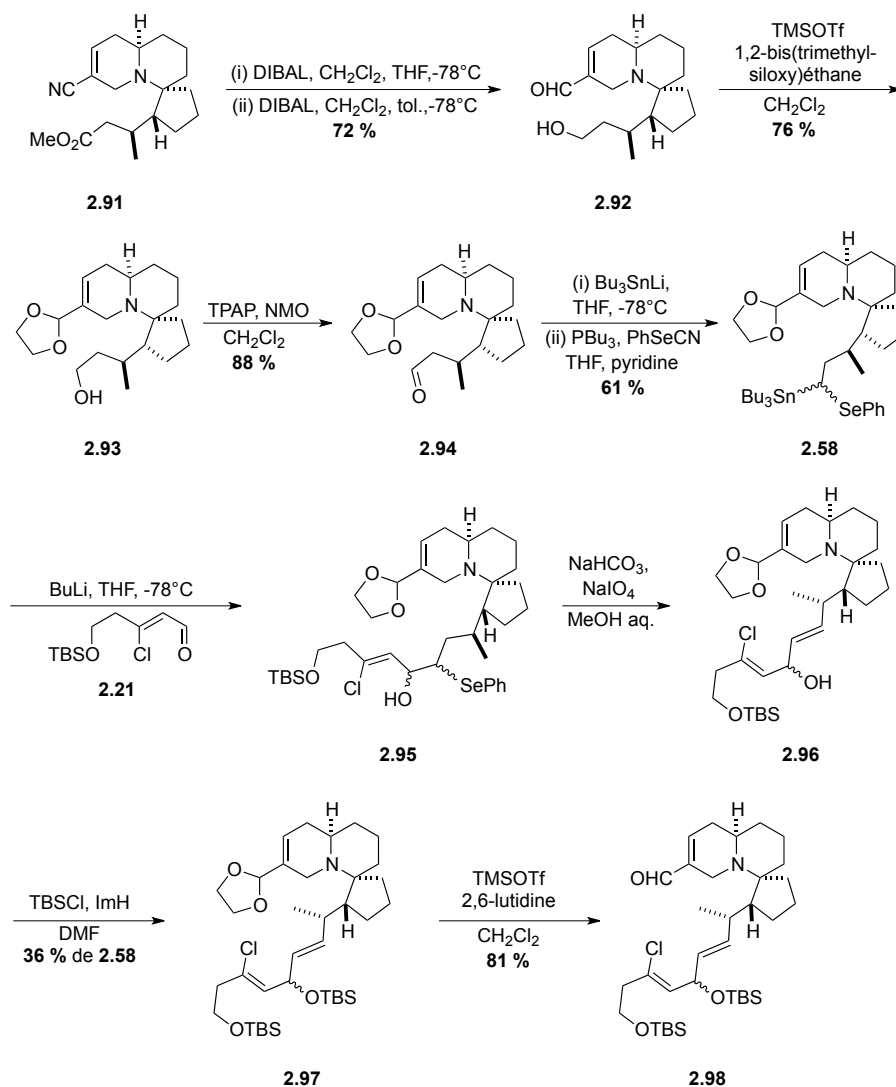


Schéma 2.19 : formation de l'aldéhyde **2.98**.

A partir de l'aldéhyde **2.98**, il ne reste plus que quatre étapes pour compléter la synthèse (Schéma 2.20). Tout d'abord une oxydation de Pinnick,⁵¹ suivie d'une déprotection de l'alcool primaire.⁵²

⁵¹ Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 20912096.

⁵² Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031–1069.

Chapitre 2 : Travaux précédents

L'alcool **2.100** résultant peut effectuer la macrolactonisation dans les conditions de Keck déjà utilisées précédemment.²⁶ La déprotection de l'alcool secondaire **2.101** clôture la synthèse de la (±)-halichlorine.

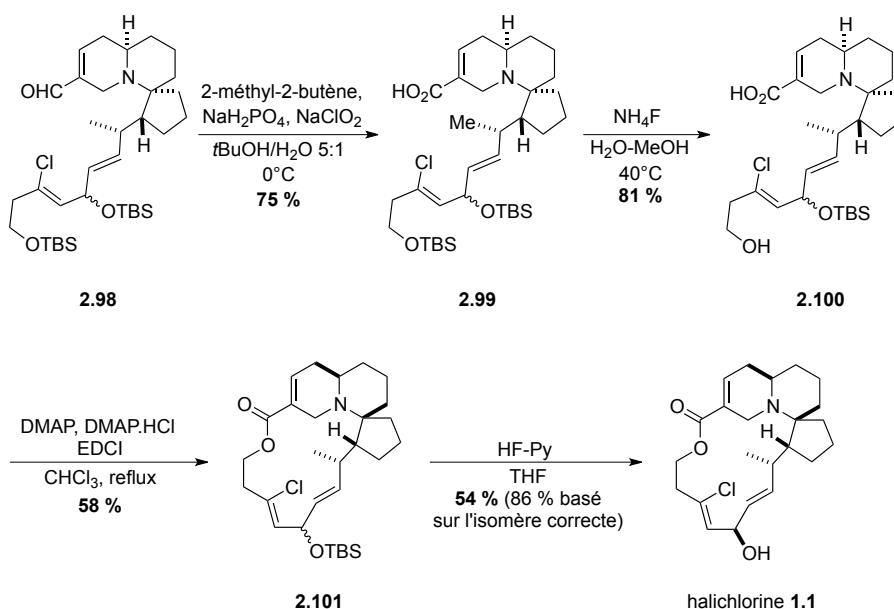


Schéma 2.20 : formation de la (±)-halichlorine.

Clive et son équipe ont réalisé cette synthèse totale en 41 étapes linéaires, le double des approches de Danishefsky et Heathcock, avec un faible rendement global de 0,05 %. A ce nombre élevé d'étapes, s'ajoute également la formation de la chaîne latérale **2.21** en six étapes. Ils ont utilisé plusieurs méthodes originales dont les conditions ont été mises au point dans leur laboratoire comme la cyclisation radicalaire (**2.77** -> **2.80**, Schéma 2.16) et la procédure d'introduction de la chaîne latérale (**2.58** -> **2.95**, Schéma 2.19).

2.4 Synthèse totale de Arimoto et Uemura

A ce jour, la dernière synthèse énantiosélective de l'halichlorine a été réalisée par Arimoto et Uemura en 2014.⁵³ L'approche envisagée passe par une double réaction de fermeture de cycle par métathèse croisée entre la chaîne latérale **2.102**, et le triène **2.103** (Schéma 2.21).

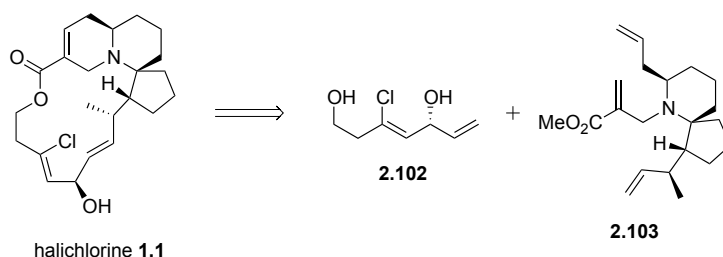


Schéma 2.21 : rétrosynthèse imaginée par Arimoto et Uemura.

La formation de l'ester **2.103** est effectuée au départ de (*R*)-(+)-pulegone **2.104** (Schéma 2.22). Une réaction d'ozonolyse permet d'abord d'isoler le diacide **2.105** qui est estérifié avec de l'alcool allylique. La formation du cycle à cinq chaînons est réalisée via une condensation de Dieckmann de **2.106** avec l'alcoolate de potassium dérivé de l'alcool allylique.⁵⁴ Cette transformation conduit initialement aux énolates **2.107a** et **2.107b** (\approx 2:1) qui réagissent *in situ* avec le composé iodé **2.108** pour former un mélange de **2.109** et **2.110** en faveur de la *C*-alkylation (\approx 9:1). Finalement, l'étape suivante pour atteindre l'énone **2.111**, consiste à effectuer une réaction de décarboxylation-déshydrogénation de Tsuji.⁵⁵ Malheureusement, les composés **2.110a** et **2.110b** sont difficiles à séparer des cétones **2.109** et

⁵³ Xu, S.; Unabara, D.; Uemura, D.; Arimoto, H. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 367–375.

⁵⁴ Becicka, B. T.; Koerwitz, G. J.; Drtina, G. J.; Baenziger, N. C.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5613–5619.

⁵⁵ (a) Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 869–878. (b) Tsuji, J.; Nisar, M.; Shimizu, I.; Minami, I. *Synthesis* **1984**, 1009.

Chapitre 2 : Travaux précédents

empêchent la réaction au palladium. Ce problème peut cependant être facilement contourné en hydrolysant d'abord ces deux intermédiaires pour conduire aux β -cétoesters correspondants. Ce mélange est ensuite placé dans les conditions de Tsuji et permet d'obtenir l'énone **2.111** désirée avec un rendement de 49 %. Les produits **2.113a** et **2.113b** également formés sont éliminés sous vide grâce à leur faible point d'ébullition. Le composé **2.112** peut être séparé de la cyclopenténone **2.111** par chromatographie sur colonne de silice.

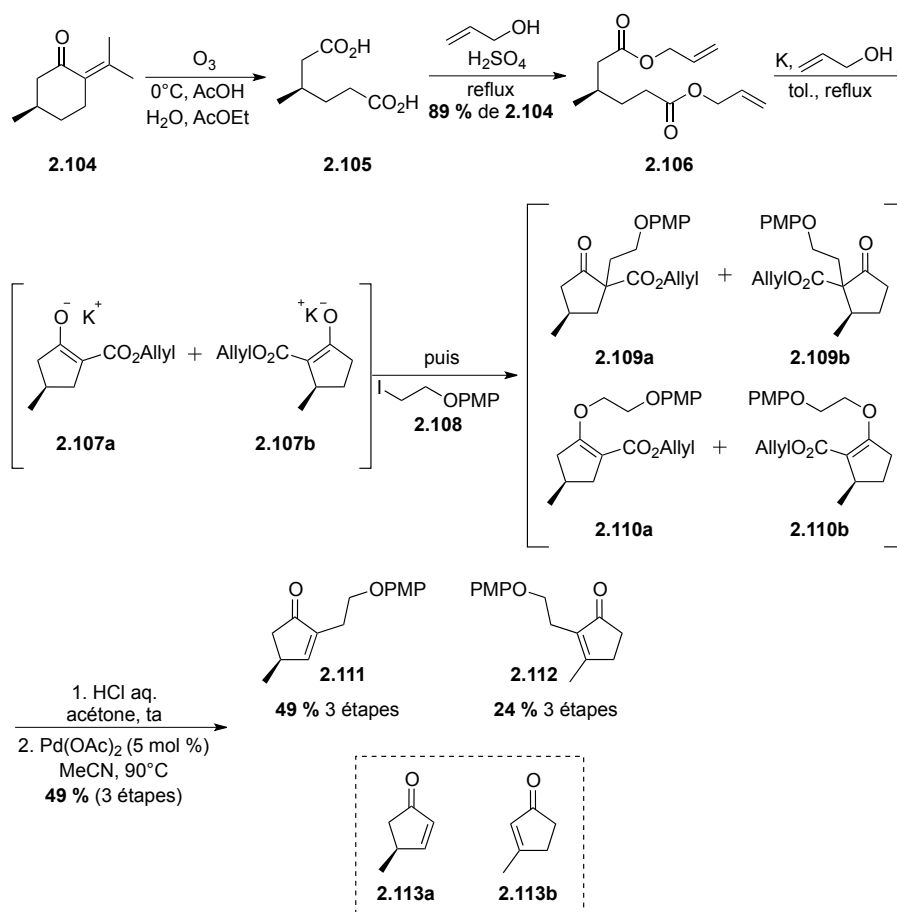


Schéma 2.22 : formation de l'énone **2.111**.

Chapitre 2 : Travaux précédents

Une des étapes clés de cette synthèse est la formation du bicyclic **2.115** par annélation [3+2] de Trost (Schéma 2.23).⁵⁶ La méthode consiste à former *in situ* le zwitterion triméthylène méthane complexé au palladium qui va s'additionner sur l'énone **2.111**.

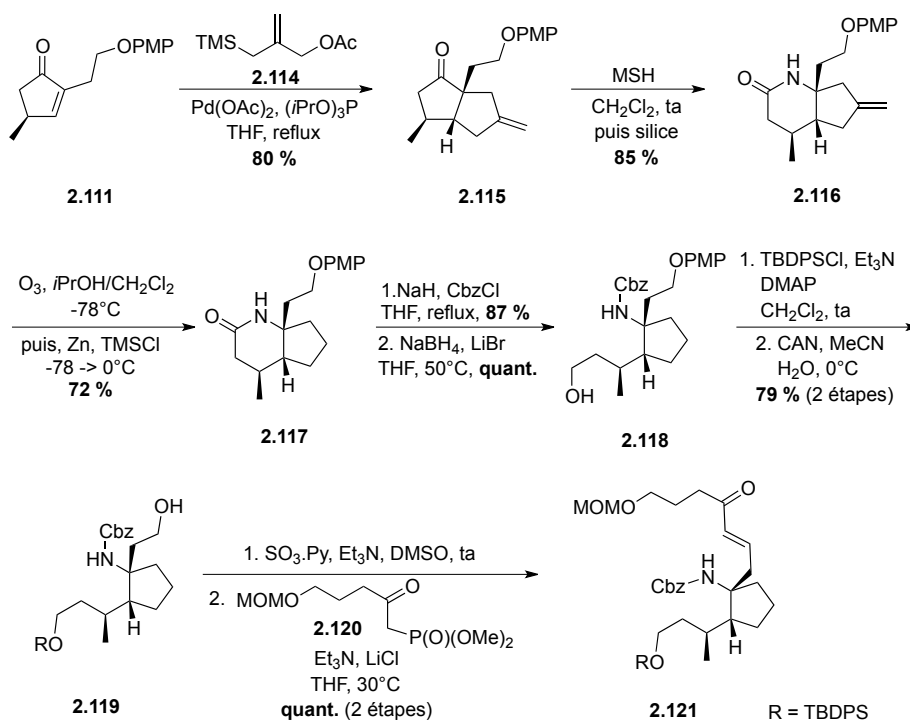


Schéma 2.23 : synthèse de l'énone **2.121**.

Une fois la cétone **2.115** en main, l'introduction de l'atome d'azote est effectuée par un réarrangement de Beckmann. Afin de contrôler la régiosélectivité de ce processus, une hydroxylamine encombrée est utilisée, la MSH (*o*-

⁵⁶ (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315–2325. (b) Trost, B. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1615–1626. (c) Baker, D.; Keen, R. B. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 419–427.

mésitylènesulfonylhydroxylamine).⁵⁷ Pour ôter la double liaison exocyclique, les auteurs ont développé une méthode d'ozonolyse/réduction de Clemmensen en une seule étape qui fonctionne avec un bon rendement.⁵⁸ Le lactame **2.117** est alors protégé, puis une réduction permet l'ouverture du cycle à six chaînons et conduit à l'alcool primaire **2.118**. Ce dernier est protégé et l'autre fonction alcool est déprotégée au nitrate de cérium et d'ammonium. L'alcool **2.119** obtenu est oxydé dans les conditions de Parikh-Doering et l'aldéhyde ainsi formé réagit avec le phosphonate **2.120** pour former l'alcène correspondant. Le produit **2.121** résultant, obtenu quantitativement, est le précurseur nécessaire pour la formation du centre spirannique.

Arimoto et son équipe ont mis au point une méthode d'hydrogénation/cyclisation en une seule étape.³³ Pour cela, l'énone **2.121** est placée en présence d'hydrogène avec un catalyseur au palladium (Schéma 2.24). Quatre transformations consécutives ont alors lieu : (1) hydrogénation de la double liaison, (2) déprotection de l'amine, (3) formation intramoléculaire d'une imine ou énamine cyclique, et (4) réduction stéréosélective de cette dernière.

Des études par résonnance magnétique nucléaire du proton ont confirmé la stéréochimie de l'amine **2.124** et également l'absence de l'autre diastéromère. Les auteurs ont rationalisés cette sélectivité par la présence du méthyle qui empêcherait l'approche du catalyseur au palladium par la droite (face β).

⁵⁷ (a) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1–17. (b) Tamura, Y.; Fujiwara, K.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1973**, 215–216.

⁵⁸ Xu, S.; Toyama, T.; Nakamura, J.; Arimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4534–4537.

Chapitre 2 : Travaux précédents

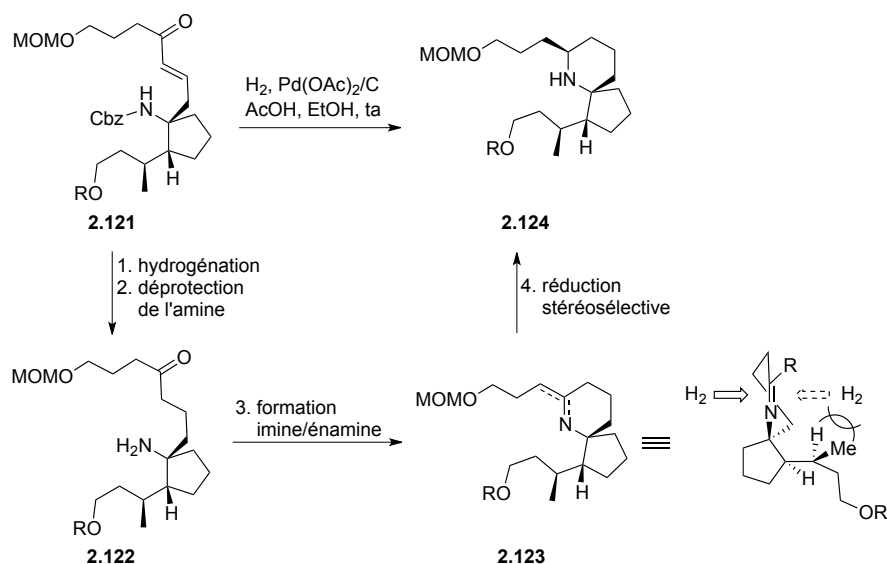


Schéma 2.24 : formation du composé spirocyclique **2.124**.

L'amine **2.124** est ensuite protégée et le groupement protecteur silylé est retiré (Schéma 2.25). L'alcool **2.125** obtenu est déshydraté dans les conditions de Grieco⁵⁹ et l'éther de méthoxyméthyle primaire est déprotégé pour conduire à **2.126**. Une réaction de métathèse croisée avec le diène **2.127** dans des conditions de vide statique conduit à l'oléfine **2.129** avec de bons rendements.⁶⁰

⁵⁹ Grieco, P.; Masaki, Y.; Boxler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1597–1599.

⁶⁰ (a) Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelter, R. A.; Bussmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58–71. (b) Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *471*, 461–466. (c) Keitz, B. K.; Endo, K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9686–9688.

Chapitre 2 : Travaux précédents

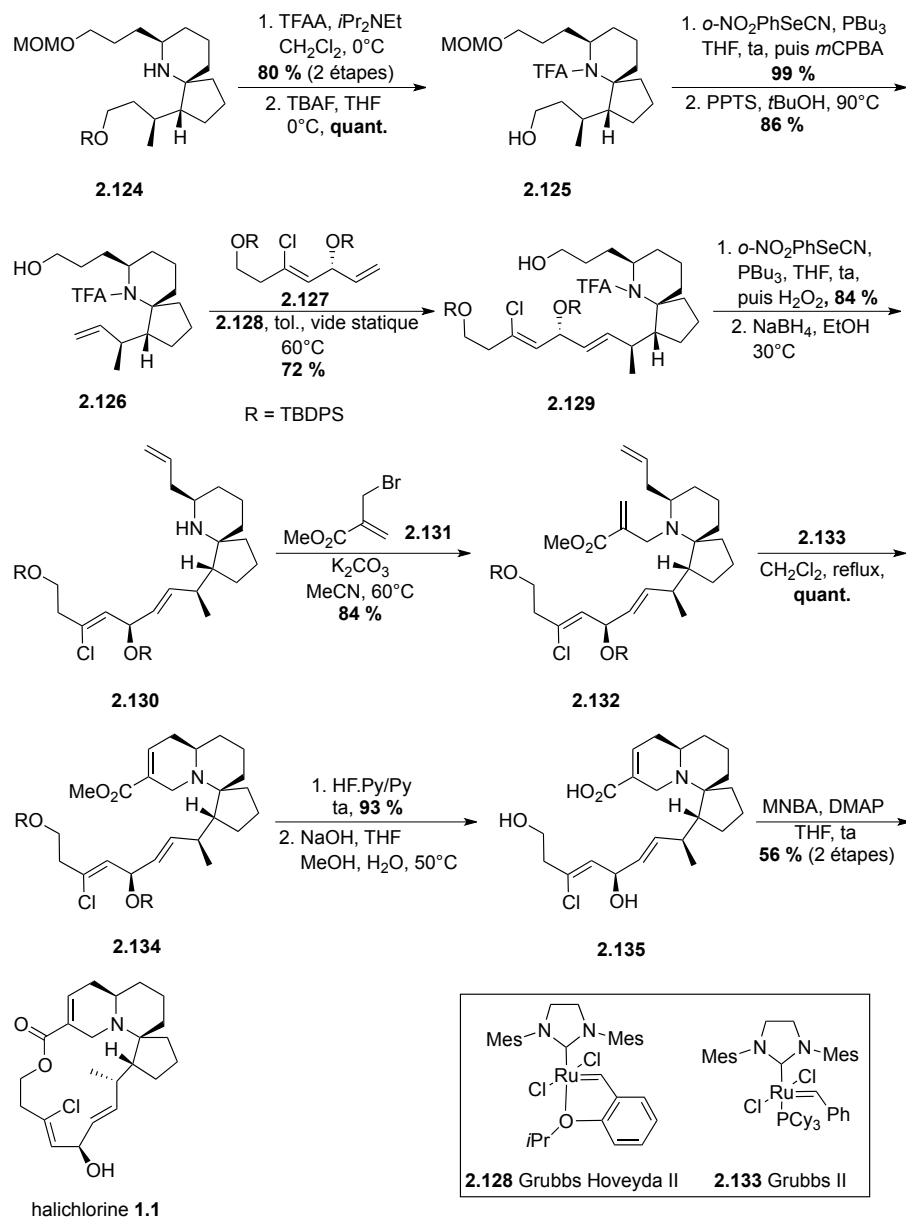


Schéma 2.25 : formation de l'halichlorine.

Une seconde élimination de Grieco, suivie de la déprotection de l'amine permet de former l'alcène terminal **2.130**. Celui-ci est

placé en présence de l'unité halogénée **2.131**, sur laquelle s'additionne l'amine **2.130**. Le composé **2.132** résultant effectue une métathèse cyclisante via l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération **2.133** pour aboutir au tricycle **2.134**.⁶¹ Finalement, la déprotection des deux alcools, l'hydrolyse de l'ester méthylique et une macrolactonisation ⁶² conduisent à l'halichlorine.

Comme pour les trois synthèses précédentes, la chaîne latérale **2.127** est formée au départ du 3-butyn-1-ol mais via une autre voie de synthèse (Schéma 2.26). L'éther silylé **2.136** réagit avec l'acroléine pour conduire à l'alcool allylique **2.137** ⁶³ qui est oxydé avec de l'IBX ⁶⁴ puis réduit énantiosélectivement en alcool (*R*) **2.139**.⁶⁵ Le chlorure vinylique est installé en utilisant de la *N*-chlorosuccinimide et du Red-Al. Finalement, l'alcool **2.140** est protégé pour donner **2.127**.

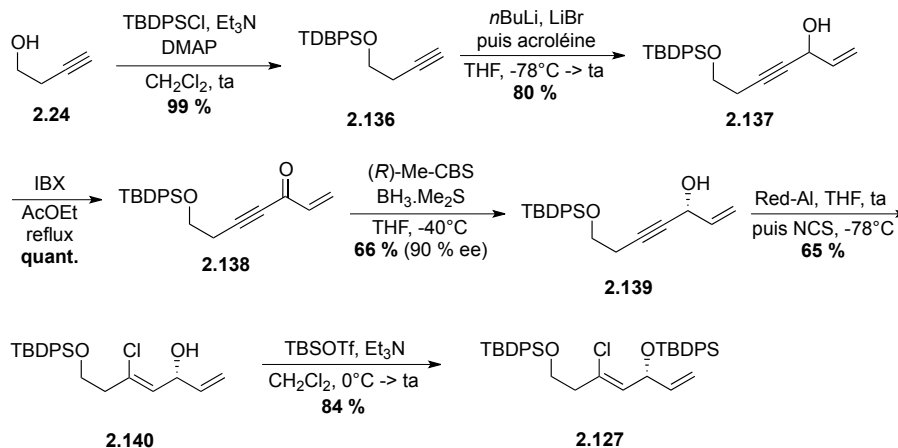


Schéma 2.26 : formation de la chaîne latérale **2.127**.

⁶¹ Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 965–968.

⁶² Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7535–7539.

⁶³ Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 891–898.

⁶⁴ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001–3003.

⁶⁵ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.

Chapitre 2 : Travaux précédents

Les équipes de Arimoto et Uemura ont réalisé une synthèse énantiosélective de l'halichlorine en 26 étapes linéaires avec un rendement global de 2,6 %. En comptant la formation de la chaîne latérale, 32 étapes ont été nécessaires pour former l'alcaloïde final. Ils ont également pu mettre en avant plusieurs conditions originales développées dans leurs laboratoires, telles l'ozonolyse/réduction de Clemmensen (**2.116** -> **2.117** Schéma 2.23)⁵⁸ en une étape et l'hydrogénation/cyclisation (**2.121** -> **2.124** Schéma 2.24).³³

2.5 Bilan des synthèses totales

Les groupes de Danishefsky et Clive ont utilisé la même chaîne latérale **2.21** qu'ils ont synthétisée en six étapes avec un rendement de 16 %. L'équipe du professeur Heathcock a également emprunté la synthèse de la chaîne latérale développée par Weinreb pour former le phosphorane **2.30** en cinq étapes (21 %).²⁷ Finalement, Arimoto et Uemura ont décidé d'utiliser une autre méthode pour obtenir **2.127** ce qui leur a permis de l'isoler avec un rendement de 28 % en six étapes au départ de l'alcool **2.24**.

Les quatre approches se terminent toutes par la macrolactonisation au départ du séco-acide correspondant. Les trois premiers groupes de recherche ont utilisé les conditions développées par Keck²⁶ tandis que les derniers ont profité de celles mises au point par Shiina.⁶² Via ce protocole ils ont pu obtenir un meilleur rendement que leurs prédécesseurs pour cette étape cruciale.

En conclusion, la première synthèse développée par Danishefsky et son équipe reste, malgré les tentatives réalisées par d'autres groupes de recherche, la voie la plus efficace vers l'halichlorine. En effet, il s'agit du chemin donnant le meilleur rendement global

et nécessitant le moins d'étapes. De plus, elle est énantiosélective, contrairement aux deux suivantes. Cependant, la dernière synthèse totale publiée a été réalisée avec un rendement global assez proche (2,6 vs 2,8 %) malgré les six étapes supplémentaires.

Il faut également noter la persévérance du laboratoire de Clive. En effet, malgré les nombreuses difficultés qu'ils ont pu rencontrer, les chercheurs sont parvenus à former l'alkaloïde **1.1**. Cependant, pour parvenir à leur fin, beaucoup d'étapes supplémentaires ont dû être réalisées par rapport à leur plan initial. Ceci a conduit à une voie de synthèse relativement longue (41 étapes) avec un rendement très faible (0,05 %).

2.6 Quelques synthèses du noyau spirocyclique

La seconde partie de ce chapitre sera consacrée à divers travaux effectués pour l'élaboration du noyau spirannique de l'halichlorine. La formation de cette unité est en effet un défi important dans la synthèse de cet alcaloïde. C'est pourquoi, plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur la préparation de ce fragment. Cette description, qui ne sera pas exhaustive, a pour but de mettre en évidence les efforts synthétiques réalisés à cet effet.

2.6.1 Via une cycloaddition de nitrone

Plusieurs laboratoires ont développé une méthodologie de cyclisation employant une nitrone. Les premiers à utiliser cette approche pour la formation du centre spirannique de l'halichlorine, sont Zhao et son équipe.⁶⁶ Ils ont construit le cœur azaspirannique via une cycloaddition intramoléculaire [3+2]

⁶⁶ (a) Lee, S.; Zhao, Z. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7921–7924. (b) Lee, S.; Zhao, Z. S. *Org. Lett.* **1999**, 1, 681–683.

suivie d'une addition de Michael intramoléculaire et d'une isomérisation *in situ* (Schéma 2.27). Au départ de l'oxime **2.141**, la nitronne **2.142** est formée en utilisant de l'acrylate de benzyle. La cycloaddition intramoléculaire conduit au produit bicyclique **2.143** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'alcool primaire est ensuite déprotégé, puis oxydé et une réaction de Wittig conduit à l'oléfine **2.144**. Une ouverture de cycle par clivage de la liaison azote-oxygène est réalisée en utilisant du zinc métallique dans l'acide acétique aqueux. Une cyclisation intramoléculaire sur le produit résultant conduit à l'azaspiro[4.5]décane **2.145**. L'utilisation de la nitronne ne permet pas la formation directe de l'intermédiaire spirannique **2.145** mais fixe plusieurs centres chiraux en une seule étape.

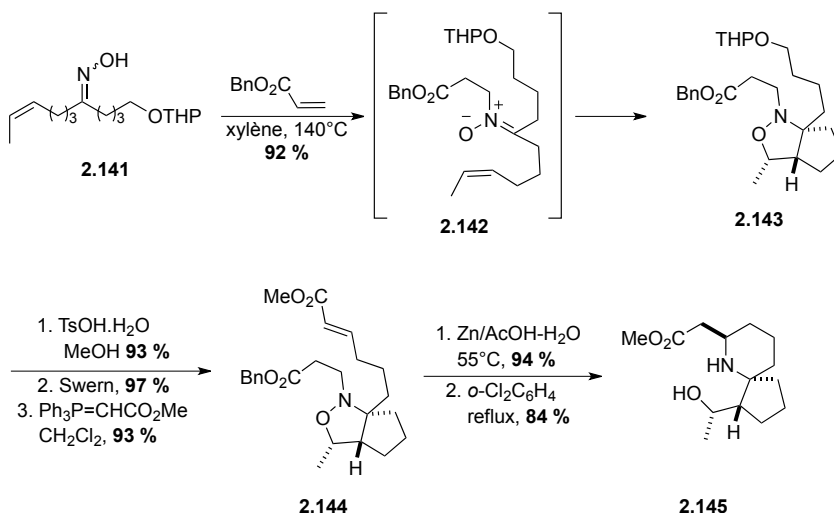


Schéma 2.27 : conditions de Zhao pour former le centre spiro **2.145**.

Un an plus tard, Shishido développe une méthodologie pour former directement ce centre quaternaire.⁶⁷ Cette approche sera reprise par Stockmann quelques années plus tard.⁶⁸

⁶⁷ Shindo, M.; Fukuda, Y.-I.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 929–932.

La cétone **2.146**, placée au reflux de l'acétonitrile en présence d'hydroxylamine, est transformée en tricycle **2.147** en deux étapes : une addition de Michael intramoléculaire de l'oxime formée suivie d'une cycloaddition dipolaire [3+2] de la nitrone résultante (Schéma 2.28). Le tricycle **2.147** peut être transformé en huit étapes en aldéhyde **2.87**, intermédiaire de la synthèse de Clive, ce qui constitue une synthèse formelle de l'halichlorine.

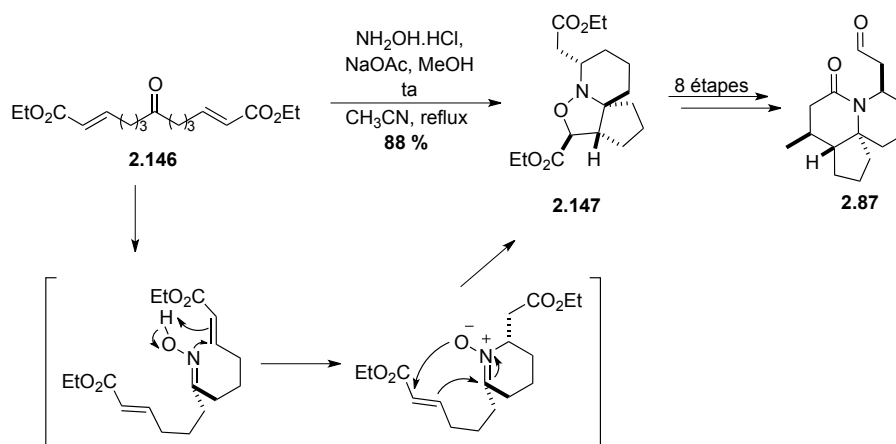


Schéma 2.28 : méthode de Shishido et Stockmann.

Un dernier exemple d'utilisation d'une nitrone implique comme précurseur l'oxaziridine **2.148** (Schéma 2.29).⁶⁹ Les chercheurs ont utilisés une approche assez originale en effectuant une cycloaddition transannulaire pour former le cœur spirocyclique. Ce travail est la première version transannulaire de cette méthode dans laquelle le dipôle et l'oléfine appartiennent à un même cycle. Elle conduit à un haut degré de stéréosélectivité. Le traitement de

⁶⁸ (a) Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L.; Stockmann, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8371–8374. (b) Sinclair, A.; Arini, L. G.; Rejzek, M.; Szeto, P.; Stockmann, R. A. *Synlett* **2006**, 2321–2324. (c) Gignoux, C.; Newton, A. F.; Barthelme, A.; Lewis, W.; Alcaraz, M.-L.; Stockmann, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 67–69.

⁶⁹ White, J. D.; Blakemore, P. R.; Korf, E. A.; Yokochi, A. F. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 413–415.

2.148 (mélange *E:Z* 4:1) avec de l'acide para-toluène sulfonique hydrolyse le cétal et génère l'hydroxylamine **2.149** qui cyclise spontanément en nitrone **2.150**. A ce stade, les deux isomères géométriques sont facilement séparés et *E*-**2.150** est placé au reflux du toluène pour être transformé en intermédiaire tétracyclique **2.151**. Finalement, l'ester méthylique est formé et l'isoxazolidine est clivée au diiodure de samarium pour aboutir à l'alcool **2.152**.

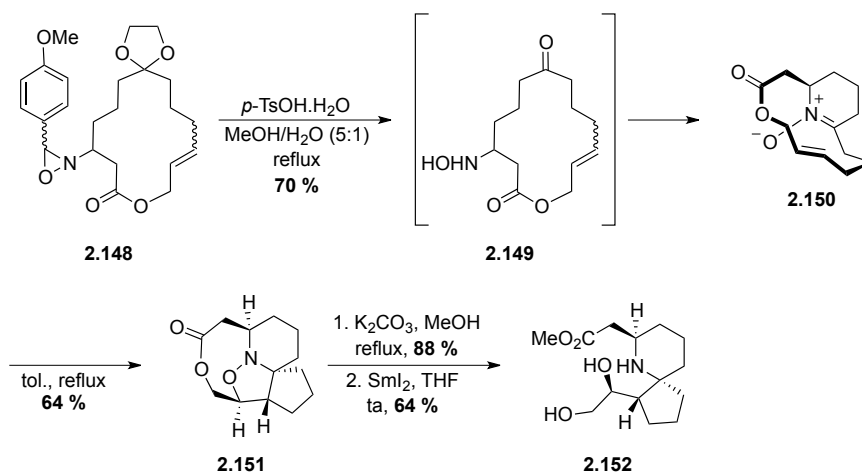


Schéma 2.29 : approche de White.

2.6.2 Via un réarrangement semi-pinacolique

Dake et son équipe ont développé une approche originale impliquant une expansion de cycle promue par de la *N*-bromosuccinimide (Schéma 2.30).⁷⁰ Un seul diastéréoisomère est obtenu.

⁷⁰ (a) Dake, G. R.; Fenster, M. D. G.; Hurley, P. B.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5668–5675. (b) Hurley, P. B.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4131–4138.

Chapitre 2 : Travaux précédents

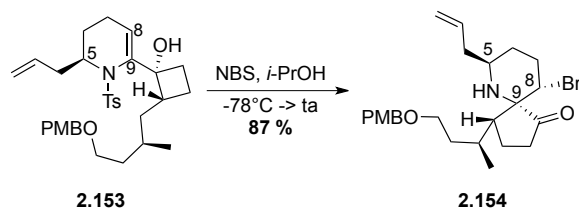


Schéma 2.30 : approche de Dakin.

L'approche de la NBS à lieu sur la face opposée au groupement allyle (Schéma 2.31). C'est donc le substituant en C-5 qui dirige l'approche en C-8 et celle-ci établit la configuration du centre spirannique en C-9. De plus, la configuration du carbone migrant est conservée au cours du réarrangement. Sur base des analyses par diffraction de rayons X du composé **2.154** à l'état solide, les auteurs ont supposés que le produit final est en conformation bateau.

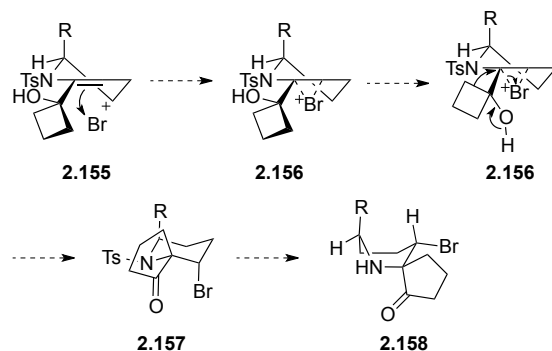


Schéma 2.31 : sélectivité de la méthode de Dakin.

Plus récemment, une méthode utilisant une catalyse à l'or et au cuivre pour effectuer une réaction de cyclisation/réarrangement semi-pinacolique en une seule étape a été mise au point (Schéma 2.32).⁷¹ Les auteurs proposent, qu'après formation du cycle à six

⁷¹ Zhu, D.-Y.; Zhang, Z.; Mou, X.-Q.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Peng, J.-B.; Wan, S.-H.; Zhang, S.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 747–752.

chaînon, la cétone activée serait la force motrice du réarrangement. Avec la dicétone **2.161** en main, ils ont pu obtenir, en onze étapes, un intermédiaire rencontré par Padwa et son équipe lors du développement d'une synthèse formelle de l'halichlorine.⁷²

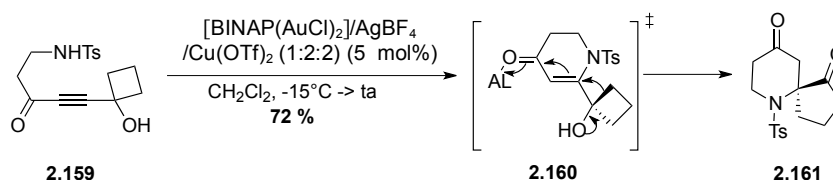


Schéma 2.32 : approche de Zhang.

2.6.3 Via un processus radicalaire

Un premier exemple d'utilisation d'un processus radicalaire pour la synthèse du cœur central de l'halichlorine a été publié par Ihara en 2003. Il implique un processus en cascade de translocation/cyclisation.⁷³ Cette approche est réalisée au départ de l'amide **2.162** qui, traitée par de l'hydruire de tributyl étain, conduit aux bicycles **2.163** et **2.164** (Schéma 2.33).

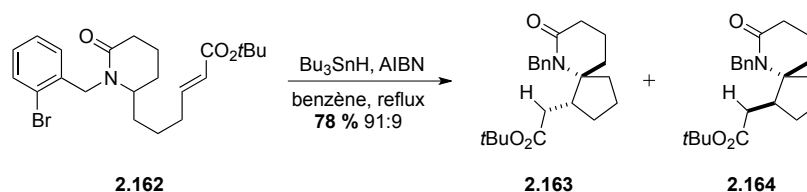


Schéma 2.33 : approche de Ihara.

Une bonne sélectivité en faveur du diastéréoisomère désiré **2.163** est obtenue. En effet, la répulsion stérique entre l'hydrogène et

⁷² Flick, A. C.; Arevalo Caballero, M. J.; Lee, H. I.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1992–1996.

⁷³ Takasu, K.; Ohsato, H.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3017–3020.

l'ester de *tert*-butyle défavorise la formation de **2.164** (Figure 2.1).

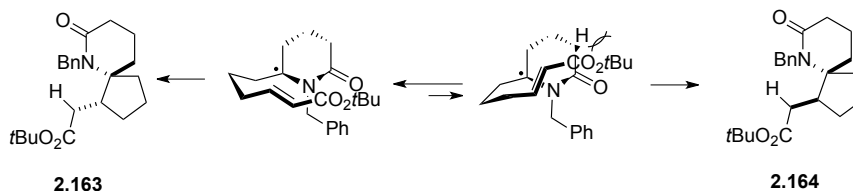


Figure 2.1 : sélectivité de l'approche de Ihara.

Une seconde équipe à avoir utilisé une méthodologie radicalaire pour former le centre spirannique est celle de Keck.⁷⁴ Dans ce cas-ci, au cours de la cyclisation radicalaire, un dérivé cyclopentapyridazinone fusionné *cis* **2.166** est formé (Schéma 2.34). Il faudra encore une ouverture du cycle à six chaînons (**2.166** → **2.167**) suivie d'une fermeture pour former le cœur spirocyclique **2.168** de l'halichlorine.

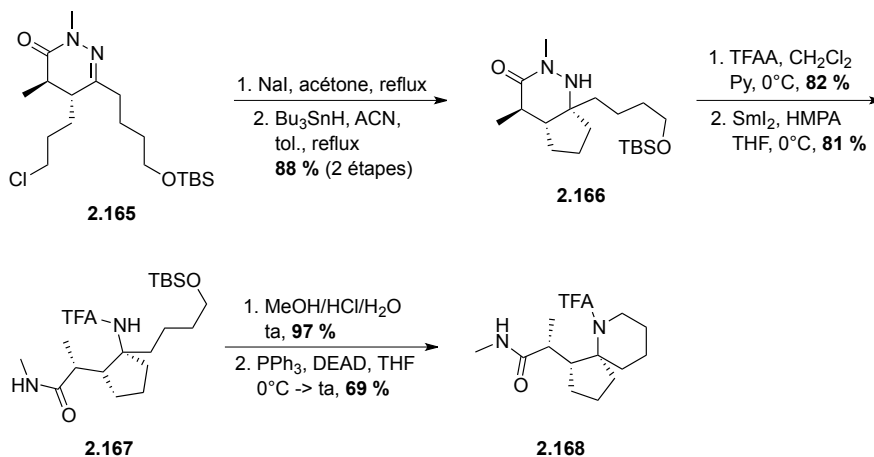


Schéma 2.34 : approche radicalaire de Keck.

⁷⁴ Keck, G. E.; Heumann, S. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4783–4786.

2.6.4 Via une réaction ène intramoléculaire

L'équipe de Kibayashi a mis au point une réaction ène intramoléculaire via la formation du dérivé nitroso acylé **2.170** obtenu au départ de l'oxime **2.169** (Schéma 2.35).⁷⁵

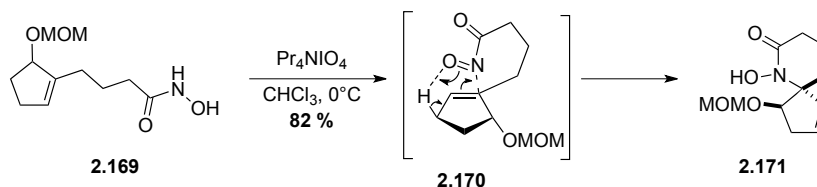


Schéma 2.35 : approche de Kibayashi.

Un seul diastéréoisomère est obtenu avec un bon rendement. La sélectivité est dictée par l'approche du groupe nitroso sur la face la moins encombrée (face β) du cycle cyclopenténique, à l'opposé de l'alcool protégé. Kibayashi a ensuite appliqué cette méthode à une synthèse formelle de l'halichlorine jusqu'à l'obtention d'un analogue du composé **2.1** rencontré dans la synthèse de Danishefsky (ici un ester d'éthyle au lieu de l'ester de *tert*-butyle de Danishefsky).^{15,16}

Pour conclure, la variété et le nombre de méthodologies existantes indiquent que la formation du centre spirannique de l'halichlorine est un défi important pour sa synthèse totale. Comme nous venons de le voir, plusieurs groupes de recherche se sont attelés, avec succès, à cette tâche. Des conditions originales et variées ont été développées. De plus, certains auteurs ont pu appliqué leur méthode à une synthèse formelle de l'alcaloïde **1.1**.

⁷⁵ (a) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3249–3252. (b) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 965–968. (c) Kibayashi, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1375–1386.

Chapitre 3

.....

Le réarrangement de Beckmann

Au cours de ces quatre années de doctorat, beaucoup de temps et d'efforts ont été consacrés au réarrangement de Beckmann. En effet, quelques difficultés ont été rencontrées pour cette étape de la synthèse et de nombreuses tentatives ont été réalisées pour en améliorer le rendement.

Comme nous le verrons dans ce chapitre, une myriade de conditions et de méthodes ont été mises au point pour effectuer cette transformation, ce qui nous laisse encore un large choix de perspectives. L'objectif de ce chapitre n'est pas de présenter une revue exhaustive de la littérature, mais bien de dévoiler la large panoplie de possibilités qui s'offre aux chercheurs pour mettre en œuvre ce réarrangement, appelé par certains *la Mona Lisa des réarrangements*.

3.1 Découverte d'une réaction fascinante

C'est de manière fortuite, sans imaginer un seul instant que son nom serait repris dans tous les manuels de chimie organique, que Ernst Otto Beckmann découvre ce réarrangement en 1886.⁷⁶ A l'époque il décide de mettre au point une méthode pour

⁷⁶ Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1886**, 19, 988–993.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

différencier un aldéhyde d'une cétone. Pour cela, il choisit de les dériver sous la forme des oximes correspondantes.

Il était alors connu que la réaction d'une aldoxime avec du pentachlorure de phosphore conduisait au nitrile correspondant. Il paraissait évident que ce produit de réaction ne pouvait pas être obtenu au départ d'une cétoxime. Beckmann utilise l'oxime de la benzophénone (**3.1**) pour faire ses tests. Ce n'est qu'après hydrolyse du produit obtenu qu'il a pu déterminer qu'il s'agissait de la benzanilide (**3.2**) (Schéma 3.1).

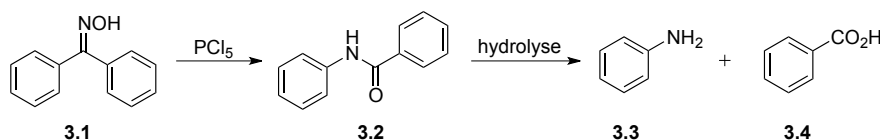


Schéma 3.1 : découverte du réarrangement.

Pour l'anecdote, il est intéressant de noter que cette réaction aurait pu s'appeler le réarrangement de Janny. En effet, trois ans avant Beckmann, ce dernier avait découvert que l'acétoxime réagissait violemment avec du pentachlorure de phosphore mais n'avait pu déterminer la structure du produit de réaction.⁷⁷

Après avoir découvert cette première réaction, Beckmann a montré assez vite que plusieurs réactifs pouvaient induire le réarrangement comme le trichlorure de phosphoryle. Un an après l'utilisation de ces deux premiers réactifs, il décrit également celui du chlorure d'acétyle, de l'acide sulfurique et « du mélange de Beckmann » à savoir de l'acide acétique et de l'anhydride acétique saturé avec de l'acide chlorhydrique.⁷⁸

⁷⁷ Janny, A. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 170–177.

⁷⁸ (a) Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1987**, 20, 1507–1510. (b) Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1987**, 20, 2580–2585.

Depuis, beaucoup de groupes de recherche ont travaillé sur cette réaction et un grand nombre de conditions ont été développées. Ainsi, en fonction du composé de départ et des fonctions chimiques qu'il comprend, la probabilité de ne pas trouver des conditions adéquates pour promouvoir ce réarrangement est relativement faible.

3.2 Mécanisme du réarrangement⁷⁹

Il fallut plusieurs années avant que le mécanisme du réarrangement soit élucidé. Après la découverte de cette réaction, Beckmann proposa, qu'étant donné le grand nombre de réactifs capables d'induire cette transformation, aucun intermédiaire ne devrait être impliqué. Selon lui, le réactif utilisé joue simplement un rôle de catalyseur et la réaction consiste en l'échange du groupement hydroxyle avec un des groupements carbonés, suivi par la migration spontanée de l'hydrogène (Schéma 3.2).⁸⁰

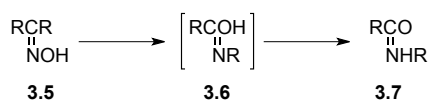


Schéma 3.2 : premier mécanisme proposé par Beckmann.

Au début, et pendant plusieurs décennies, il a été assumé que la réaction avait lieu selon un shift *cis* d'un groupement carboné. C'est Hantzsch qui, le premier, proposa cette explication.⁸¹ Il travaillait sur une méthode permettant de déterminer la configuration d'une oxime en se basant sur le réarrangement de Beckmann. Les scientifiques savaient qu'en réalisant le réarrangement sur les deux isomères de l'anisyl phényl cétoxime,

⁷⁹ Jones, B. *Chem. Rev.* **1944**, 335–350.

⁸⁰ Beckmann, E. *Chem. Ber.* **1894**, 27, 300–315.

⁸¹ Blatt, A. H. *Chem. Rev.* **1933**, 215–260.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

deux produits différents étaient obtenus. Hantzsch a proposé que le groupement spatialement plus proche de la fonction hydroxyle échangerait sa place avec celui-ci et donc qu'un shift *cis* aurait lieu. Il est alors possible de déterminer la configuration de n'importe quelle oxime en fonction du produit issu du réarrangement.

Dès 1914, Pfeiffer et Bucherer proposèrent qu'une migration *trans* serait impliquée. Mais il a fallu attendre jusqu'en 1921 pour que cette hypothèse soit acceptée, à l'instigation de Meisenheimer.⁸² Il fut supporté quelques années plus tard par Mills qui montra qu'une migration *trans* est probable en se basant sur des faits stéréochimiques. En effet, la migration simultanée de l'hydroxyle et de l'alkyle n'est possible que si ces deux groupements sont en *anti*.

De nos jours, le mécanisme généralement accepté implique une migration *trans* (Schéma 3.3).⁸³ La rupture de la liaison azote-oxygène peut avoir lieu après activation de l'oxime par un électrophile ; l'atome d'azote étant rendu électrodéficient par la polarisation exacerbée de la liaison azote-oxygène. Le départ du nucléofuge est alors accompagné de la migration du groupement en *anti* de l'hydroxyle. Le processus est principalement concerté, conduisant à un cation nitrilium **3.11**. Celui-ci est en équilibre avec **3.12** via le nucléofuge issu du réarrangement. L'intermédiaire **3.11** peut finalement être hydrolysé pendant le traitement aqueux ou piégé par un nucléophile externe ou interne pour former **3.14** ou **3.13**.

⁸² Meisenheimer, J. *Chem. Ber.* **1921**, *54*, 3206–3213

⁸³ Landis, P. S.; Venuto, P. B. *J. Catal.* **1966**, *6*, 245–252.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

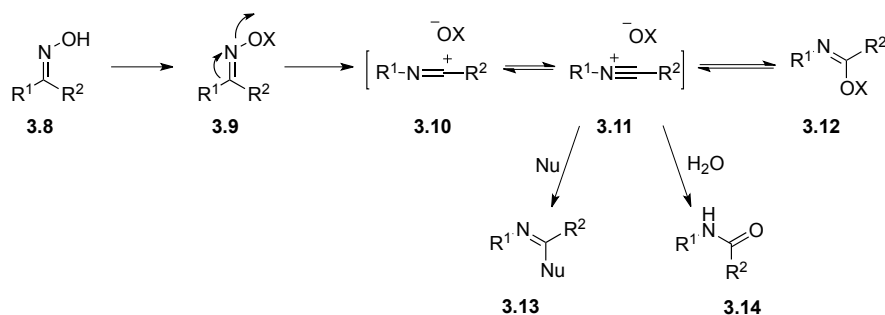


Schéma 3.3 : mécanisme du réarrangement de Beckmann.

La migration *trans* est dictée par l'orientation des orbitales moléculaires. En effet, si un shift *trans* a lieu, le recouvrement des orbitales $\sigma_{(C-C)}$ du groupement migrant, et $\sigma^*_{(N-O)}$ du nucléofuge sera optimal (Figure 3.1).

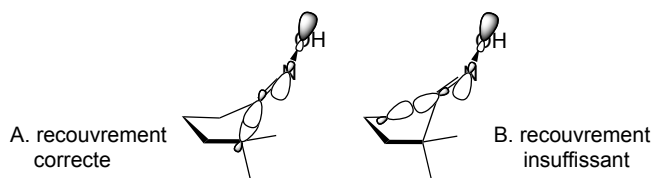


Figure 3.1 : orientation des orbitales moléculaires pour la migration.

Cependant, l'isomérisation de l'oxime avant le réarrangement peut avoir lieu, ce qui conduit au produit issu d'une migration, en apparence, *cis*. Ceci est également observé avec des oximes dérivées de cyclohexénones.

Isomérisation de l'oxime

Fernández et son équipe ont montré qu'un mélange de deux lactames peut être obtenu lors du réarrangement de l'oxime dérivée de la menthone (3.15).⁸⁴ La proportion des deux produits dépend du réactif utilisé (Schéma 3.4). L'utilisation d'acides forts

⁸⁴ Craig, D. *Compr. Org. Synth.* **1991**, 7, 689–702.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

dans des conditions anhydres conduit à la formation du lactame issu de l'oxime **3.17**, thermodynamiquement moins stable (Tableau 3.1). Il y aurait donc isomérisation de l'oxime en présence d'acide fort.

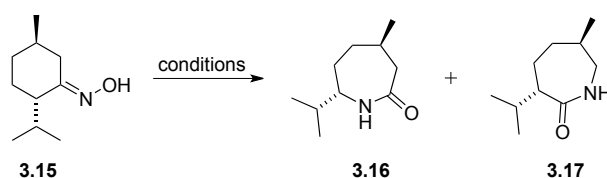


Schéma 3.4 : isomérisation de l'oxime avant réarrangement.

Tableau 3.1 : conditions utilisées pour le réarrangement de Beckmann de **3.15**.

Conditions	3.16	3.17
POCl₃, pyridine	98 %	2 %
SOCl₂, pyridine	90 %	10 %
H₂SO₄ aq. 20 %	43 %	57 %
HCl/Et₂O	5 %	95 %

Les deux isomères de **3.18** conduisent au même lactame **3.19** lorsqu'ils sont placés en présence d'acide polyphosphorique (Schéma 3.5).⁸⁵ Alors que lorsqu'un mélange d'isomères de la tétralone **3.20** est placé en présence de ce même réactif, seul le lactame **3.21** est formé.⁸⁶

⁸⁵ Hester, J. B. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 875–883.

⁸⁶ Lansbury, P. T.; Mancuse, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 7, 2445–2450.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

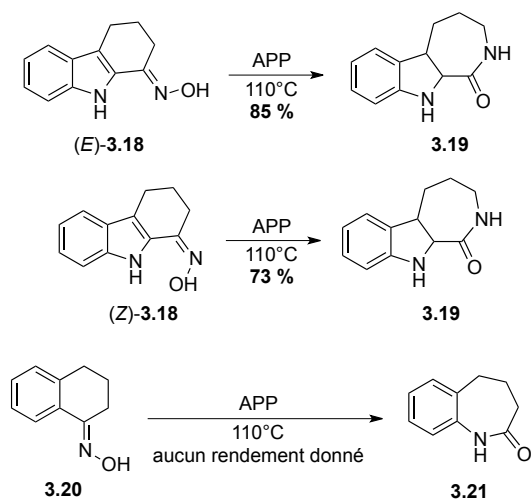


Schéma 3.5 : isomérisation des oximes **3.18** et **3.20**.

Oximes dérivées de cyclohexénones

Il est particulièrement difficile de réaliser le réarrangement stéréospécifique des oximes dérivées de cyclohexénones. Ceci a principalement été étudié avec des dérivés de stéroïdes. Lorsqu'un mélange *E:Z* de l'oxime **3.22** est placé en présence de triphénylphosphine au reflux du tétrachlorure de carbone, seul la migration du groupement méthylène est observée (Schéma 3.6).⁸⁴

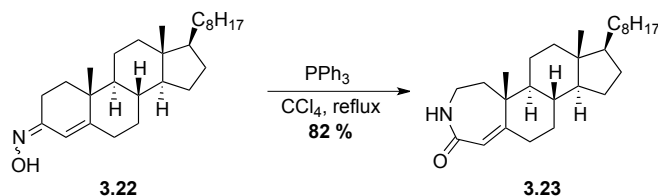


Schéma 3.6 : exception dans la migration *trans* pour l'oxime **3.22**.

Cependant, la migration du groupement vinylique a été notée pour des oximes non stéroïdiques.⁸⁷ Par exemple, dans le cas de l'oxime de l'isophorone (**3.24**), en utilisant de l'acide polyphosphorique, l'isomère *Z* réarrange pour former le lactame **3.25** issu de la migration du méthylène et l'isomère *E* conduit au produit **3.26** provenant de la migration de groupement insaturé (Schéma 3.7).

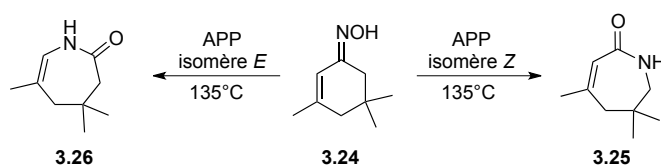


Schéma 3.7 : réarrangement de Beckmann de l'oxime **3.24**.

3.3 Fragmentation de Beckmann

La rupture de la liaison C–C plutôt que sa migration peut également avoir lieu. Dans ce cas, on parle de fragmentation de Beckmann. Lorsque l'assistance de groupements voisins, par hyperconjugaison dans le cas de carbone quaternaire par exemple, peut avoir lieu, il y a compétition entre les deux évènements. La stabilité du carbocation provenant de la fragmentation influence aussi grandement l'issue de la réaction. Un même substrat peut faire soit la fragmentation, soit le réarrangement, selon les réactifs et conditions utilisés. La fragmentation de Beckmann conduit à la formation d'un nitrile (Schéma 3.8).⁸⁸ L'exemple du Schéma 3.8 illustre parfaitement l'influence des substituants sur le résultat de la réaction. Dans le cas où R est un groupement phényle, seul le produit de fragmentation **3.28** est observé. Toutefois, si R est un hydrogène,

⁸⁷ Mazur, R. H. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1289–1291.

⁸⁸ Morita, K.-i.; Suzuki, Z. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 233–237.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

c'est le produit de réarrangement **3.29** qui est formé exclusivement.

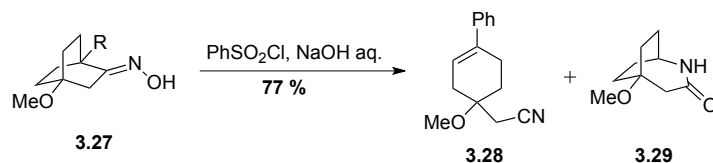


Schéma 3.8 : fragmentation vs réarrangement de Beckmann de **3.27**.

L'élimination du proton, pour conduire à l'alcène après fragmentation, est souvent non régiosélective et par conséquent, plusieurs produits peuvent être obtenus (Schéma 3.9).

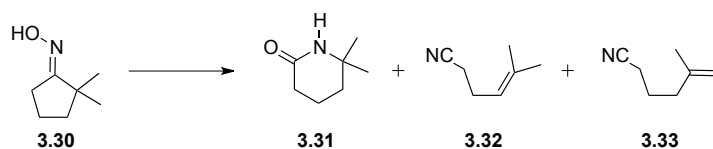


Schéma 3.9 : produits de fragmentation et de réarrangement de Beckmann de **3.30**.

3.4 Conditions pour le réarrangement

Cent trente ans après sa découverte, le réarrangement de Beckmann continue à attiser l'intérêt des chercheurs. Cette réaction est aussi bien utilisée en production industrielle que dans les laboratoires de recherche. L'application la plus importante est la formation du caprolactame, précurseur du nylon-6, au départ de l'oxime de la cyclohexanone. Cependant, les réactifs développés par Beckmann notamment, impliquent souvent des conditions fortement acides et dures. C'est pourquoi, beaucoup d'efforts sont encore déployés de nos jours pour induire ce réarrangement de manière plus douce et plus respectueuse de l'environnement.

Dans cette partie, plusieurs méthodes seront introduites afin de mettre en évidence le large choix qui s'offre aux chercheurs pour réaliser ce réarrangement.

3.4.1 L'organocatalyse ou l'auto-propagation

Le premier exemple de réarrangement de Beckmann organocatalytique a été développé par Yamamoto et son équipe.⁸⁹ Ils ont mis en évidence la formation de lactame au départ de l'oxime dérivée de l'acétophénone en utilisant du chlorure cyanurique **3.34** (CNC) comme catalyseur (5 mol%). Il faut néanmoins noter que l'efficacité de ce composé à promouvoir le réarrangement avait déjà été démontrée par Giacomelli et son équipe, mais dans des quantités stœchiométriques.⁹⁰

Yamamoto a étudié l'influence du solvant et d'un co-catalyseur. L'utilisation d'un solvant polaire et nucléophile, tel l'acétonitrile ou le nitrométhane, permet d'obtenir de bons rendements. Plusieurs acides de Lewis ont été étudiés comme co-catalyseur afin d'augmenter encore l'activité catalytique de **3.34**. Avec seulement 2 mol % de catalyseur en présence d'acide de Lewis doux (ZnCl₂, FeCl₃, CoCl₂ et BiCl₃), le réarrangement de l'oxime de l'acétophénone fonctionne quantitativement. Cependant, avec la même charge catalytique mais sans co-catalyseur, la réaction est beaucoup plus lente. De plus, il a été montré que ces acides de Lewis étaient inertes ou moins actifs en absence du catalyseur **3.34**. Finalement, suite à son faible coût, les auteurs ont choisi le dichlorure de zinc comme co-catalyseur (Schéma 3.10).

⁸⁹ Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11240–11241.

⁹⁰ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272–6274.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

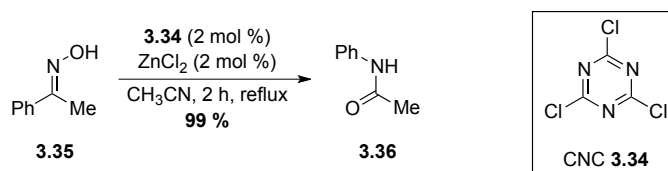


Schéma 3.10 : utilisation de CNC **3.34** par Yamamoto.

Un mécanisme passant par le complexe de Meisenheimer **3.37** a été proposé (Schéma 3.11).

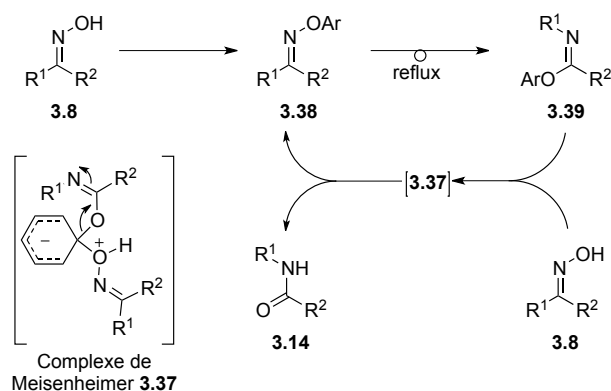


Schéma 3.11 : réarrangement de Beckmann catalysé par le CNC **3.34**.

La formation de l'oxime activée **3.38** conduirait à l'imine **3.39** sur laquelle une autre molécule d'oxime **3.8** s'additionnerait afin de produire le complexe **3.37**. L'élimination du lactame **3.14**, régénérerait l'oxime activée **3.38** qui permettrait la continuation de cycle catalytique.

Un second exemple de réaction organocatalysée qui sera abordé dans cette partie est l'utilisation de l'ion cyclopropénium **3.40**. Ce cation peut être préparé *in situ* et est donc facilement accessible. Il peut également être modifié stériquement et électroniquement en fonction des substituants placés sur le cycle.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

L'équipe de Yadav a travaillé sur l'utilisation de ce cation comme catalyseur pour le réarrangement de Beckmann.⁹¹ Il est formé *in situ* au départ de 3,3-dichloro-1,2-diphénylcyclopropène (**3.41**) (Schéma 3.12).

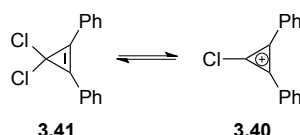


Schéma 3.12 : formation de cyclopropénium **3.40**.

Tout comme l'équipe de Yamamoto, ils ont montré que l'utilisation d'un solvant polaire et nucléophile était adéquat pour cette réaction. Différents acides de Lewis ont également été testés et, à nouveau, le dichlorure de zinc s'est avéré être un co-catalyseur efficace qui augmente l'activité catalytique de **3.40**. Ils ont écarté la possibilité d'une réaction catalysée par de l'acide chlorhydrique (qui serait généré *in situ* par la réaction du 3,3-dichloro-1,2-diphénylcyclopropène (**3.41**) et de l'oxime). Pour cela, le réarrangement de l'oxime du 4-méthoxyacétophénone a été testé en présence d'acide chlorhydrique uniquement et d'un mélange d'acide chlorhydrique et de dichlorure de zinc. Dans les deux cas, les rendements étaient fortement diminués par rapport à l'utilisation du catalyseur **3.40**. Les conditions optimales pour promouvoir le réarrangement de Beckmann en utilisant ce cation sont donc reprises au Schéma 3.13.

⁹¹ Srivastava, V. P.; Patel, R.; Yadav, G.; Yadav, L. D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5808–5810.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

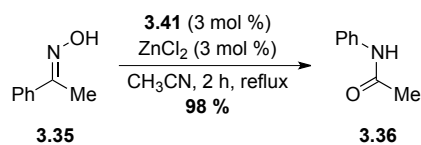


Schéma 3.13 : réarrangement de Beckmann avec le cation cyclopropénium **3.40**.

Le cycle catalytique proposé est repris au Schéma 3.14.

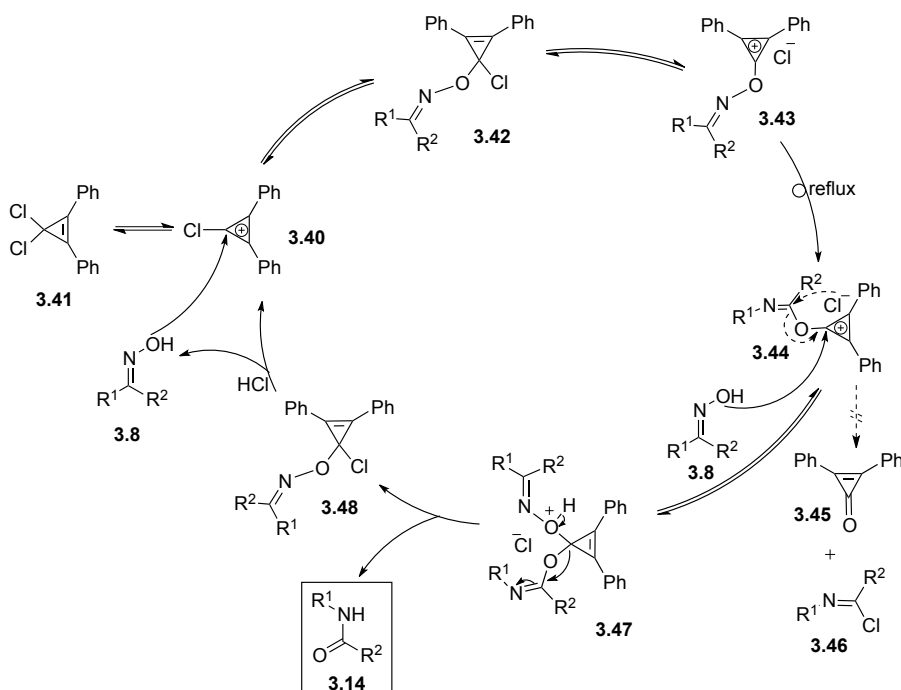


Schéma 3.14 : cycle catalytique pour le réarrangement de Beckmann avec le cation cyclopropénium **3.40**.

Dans les conditions réactionnelles décrites, ni le chlorure d'imidoyle **3.46** ni la 2,3-diphénylcyclopropénone (**3.45**) n'ont été observés. Une fois l'ion cyclopropénium **3.40** formé, l'oxime **3.8** s'additionnerait pour former **3.42** et l'élimination du chlorure

subséquente conduirait à **3.43**. L'addition de l'oxime **3.8** permet l'obtention de la bis-imine **3.47** sur laquelle l'anion chlorure s'additionnerait et permettrait la formation de l'amide désirée **3.14** et de **3.48**. Ce dernier se décomposerait en l'oxime **3.8** et **3.40** qui reprendraient le cycle catalytique.

La même année, Lambert publie également un article sur le réarrangement de Beckmann activé par le cation cyclopropénium.⁹² L'ion est généré *in situ* au départ de cyclopropénones par traitement avec du chlorure d'oxalyle. C'est en utilisant la cyclopropénone **3.49** contenant des substituants mésityles que le meilleur rendement a été obtenu (Schéma 3.15).

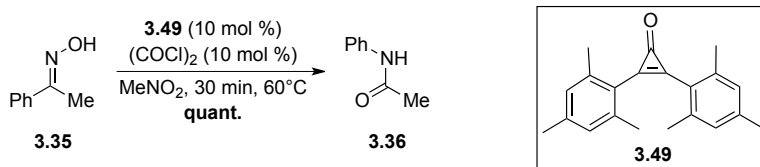


Schéma 3.15 : utilisation de 2,3-dimésitylcyclopropénone (**3.49**).

Durant l'optimisation de ces réactions, le mécanisme des méthodes organocatalytiques a été remis en question. Un nouveau mécanisme d'auto-propagation a été proposé et comparé à celui de l'organocatalyse discuté précédemment (Schéma 3.16). Pour le cas du chemin catalytique (Schéma 3.16 A), l'oxime dérivée de cyclopropénium **3.51** réarrangerait en l'ion nitrilium **3.52**. Celui-ci pourrait alkyler la cyclopropénone **3.53** pour conduire à l'imidate de cyclopropénium **3.54**. L'imidate effectuerait ensuite un échange avec une autre molécule d'oxime **3.8** pour libérer l'amide **3.14** tout en propageant le cycle catalytique. Ce qui est en accord avec le mécanisme proposé par Yamamoto.⁸⁹ Cependant, une deuxième possibilité existerait. L'ion nitrilium **3.52** pourrait réagir avec une autre molécule d'oxime **3.8** directement. Ceci

⁹² Vanos, C. M.; Lambert, T. H. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 705–708.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

conduirait à la formation de l'intermédiaire **3.55** qui subirait le réarrangement de Beckmann pour fournir l'amide **3.14** et régénérer l'ion nitrilium **3.52** (Schéma 3.16 B).

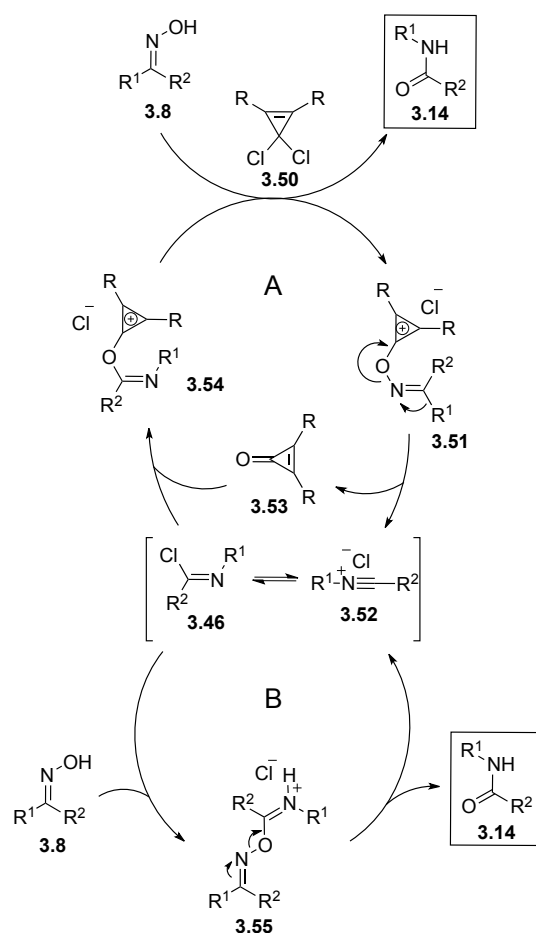


Schéma 3.16 : comparaison du mécanisme catalytique (A) et d'auto-propagation (B).

Afin de déterminer le mécanisme de ce réarrangement plusieurs expériences ont été réalisées. Tout d'abord, l'oxime dérivée de l'acétophénone **3.35** et la 2,3-diméthylcyclopropénone **3.56** ont

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

été placés en quantités stœchiométriques en présence d'un équivalent de chlorure d'oxalyle (Schéma 3.17). Dans ces conditions, seul l'ester **3.57** est observé et pas le produit issu du réarrangement de Beckmann **3.58**. Celui-ci aurait été obtenu si la cyclopropénone **3.56** avait réagi pour former du dichlorocyclopropène nécessaire pour promouvoir le réarrangement. Ceci montre que la cyclopropénone **3.56** n'est pas compétitive d'un point de vue nucléophilie avec une oxime.

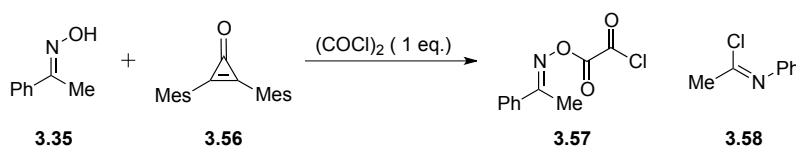


Schéma 3.17 : comparaison de la réactivité de l'oxime **3.35** et de la cyclopropénone **3.56**.

Finalement, les auteurs ont préparés le chlorure d'imidoyle **3.59** (produit du réarrangement de Beckmann de l'oxime de la benzophénone). Ils ont découvert que 10 mol % de ce réactif en présence d'acide chlorhydrique induit le réarrangement de l'oxime dérivée de la benzophénone **3.1** (Schéma 3.18).

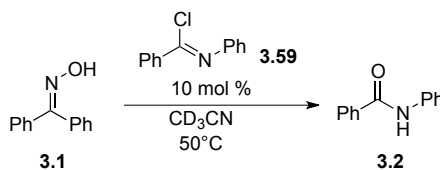


Schéma 3.18 : utilisation de **3.59** pour le réarrangement de Beckmann.

La vitesse de cette transformation en utilisant du chlorure cyanurique **3.34** au lieu du chlorure d'imidoyle **3.59** a été étudiée. Il s'est avéré qu'elle est identique à celle observée dans les conditions décrites au Schéma 3.18. Les auteurs postulent donc que le réarrangement de Beckmann catalysé par le chlorure

cyanurique **3.34** serait initié par le réactif qui, dans ce cas précis au moins, jouerait le rôle d'initiateur.

En conclusion, Lambert et son équipe ont proposés que certains réarrangement de Beckmann, jusqu'à présent rapportés comme étant organocatalytiques, seraient plutôt auto-propageants.

Plus récemment, Eriksson et Deng ont mis en évidence un mécanisme d'auto-propagation pour le réarrangement de Beckmann en utilisant du chlorure de tosyle.⁹³ Celui-ci initierait le réarrangement en produisant le cation nitrilium, intermédiaire qui catalyserait la réaction. Des études employant de l'oxygène 18 ont été réalisées et sont en désaccord avec le mécanisme proposé par Ishihara et Yamamoto.⁸⁹ Cependant, en se basant sur des calculs d'énergie, ils ont proposé un cycle réactionnel légèrement différent de celui de Lambert.⁹² Le cation nitrilium conduirait à la formation de l'intermédiaire **3.62** contenant un oxygène protoné (Schéma 3.19 A) plutôt qu'un azote comme proposé par Lambert (Schéma 3.19 B). La protonation de l'oxygène de l'intermédiaire **3.62** réduit la barrière énergétique pour le réarrangement de Beckmann car l'atome d'oxygène chargé positivement induit une forte attraction d'électrons de l'atome d'azote. Eriksson et Deng ont également montré que l'utilisation de **3.63** en présence d'acide chlorhydrique catalyse la réaction mais est beaucoup moins rapide. L'intermédiaire **3.62** ne peut donc pas simplement être remplacé par **3.63** + H⁺, suggérant que la formation *in situ* de **3.62** est essentielle en terme d'efficacité.

Finalement, ils ont également montré que le cycle B est cinétiquement défavorisé par rapport au cycle A (la barrière du réarrangement de **3.62** et **3.65** étant respectivement de 14,3 et 22,2 kcal/mol).

⁹³ An, N.; Tian, B.-X.; Pi, H.-J.; Eriksson, L. A.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4297–4302.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

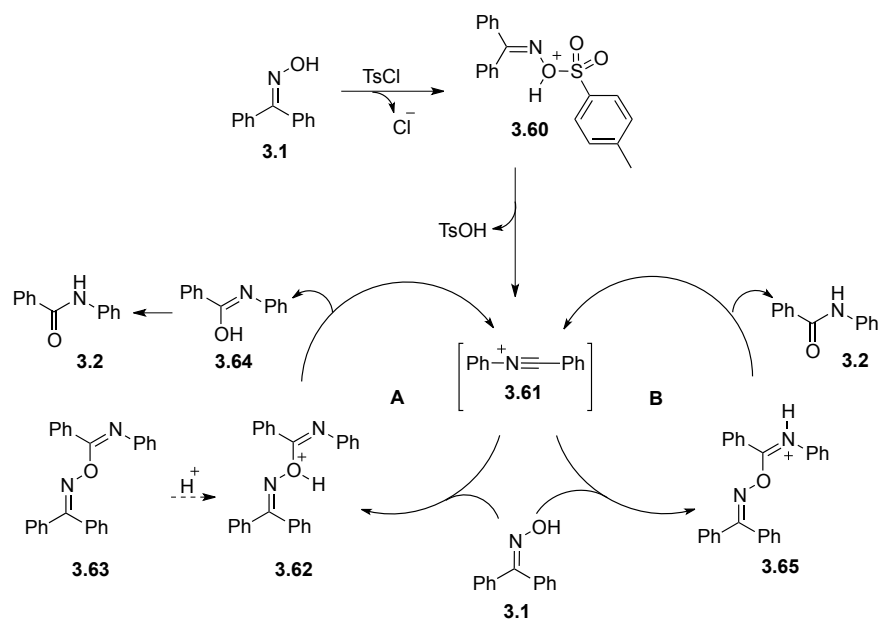


Schéma 3.19 : comparaison de mécanismes d'auto-propagation : Eriksson (cycle A) et Lambert (cycle B).

Les mêmes auteurs ont ensuite étudié trois autres composés, présentés comme étant des organo-catalyseurs (TAPC,⁹⁴ BOP-Cl,⁹⁵ CPI-Cl⁹¹ Figure 3.2).⁹⁶

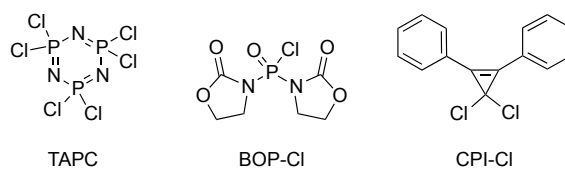


Figure 3.2 : TAPC, BOP-Cl et CPI-Cl.

⁹⁴ Hashimoto, M.; Obora, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2894–2897.

⁹⁵ Zhu, M.; Cha, C.; Deng, W.-P.; Shi, X.-X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4861–4863.

⁹⁶ Tian, B.-X.; An, N.; Deng, W.-P.; Eriksson, L. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6782–6785.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Via des études computationnelles, ils ont montrés que ces trois produits, en plus des deux déjà étudiés précédemment, catalyseraient le réarrangement par de l'auto-propagation. Le mécanisme ne passerait donc pas par un complexe de Meisenheimer et les catalyseurs seraient en réalités des initiateurs.

Les concepts de réarrangement de Beckmann organocatalysé ou d'auto-propagation doivent donc être utilisés avec précaution.

3.4.2 Les métaux de transition

Les métaux de transition représentent une alternative intéressante aux catalyseurs organiques en terme de disponibilité, réactivité, facilité de manipulation et de stabilité.

Le ruthénium

En 2004, De utilise le trichlorure de ruthénium comme catalyseur pour promouvoir le réarrangement de Beckmann.⁹⁷ En employant 10 mol % du catalyseur, il parvient à effectuer le réarrangement sur une série d'oximes possédant un substituant aromatique (Schéma 3.20). Cependant, des rendements modestes sont obtenus pour les oximes dérivées de la cyclopentanone (52 %) et de la cyclohexanone (48 %).

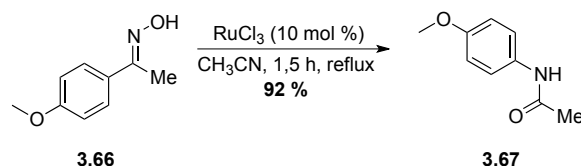


Schéma 3.20 : RuCl₃ pour le réarrangement de Beckmann.

⁹⁷ De, S. K. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3431–3434.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

La réaction est facile à mettre en œuvre et les conditions utilisées tolèrent une variété de substrats.

L'yttrium

Le trifluoromethanesulfonate d'yttrium est commercial, facile à manipuler, insensible à de petites quantités d'humidité et d'air et peut être récupéré en fin de réaction et réutilisé. C'est à nouveau De qui a étudié l'utilisation de ce composé pour le réarrangement de Beckmann (Schéma 3.21).⁹⁸ Comme pour le ruthénium, les cétoximes aryliques simples et riches en électrons réagissent rapidement et d'excellents rendements sont obtenus tandis que l'oxime de l'acétophénone nitrée réagit plus lentement. Par contre une nette amélioration est observée pour les oximes cycliques dérivées de la cyclopentanone et de la cyclohexanone. Les lactames correspondants sont obtenus avec des rendements de 80 et 79 % respectivement.

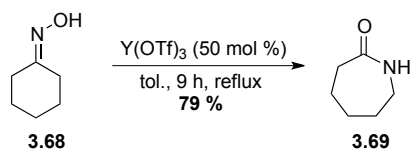


Schéma 3.21 : utilisation de $Y(OTf)_3$ pour le réarrangement de Beckmann.

Le mercure

Du chlorure de mercure (II) a été utilisé par Park pour effectuer le réarrangement.⁹⁹ La réaction est réalisée avec 30 mol % de catalyseur au reflux de l'acétonitrile pour les oximes cycliques (Schéma 3.22). Une série de cétoximes aryliques ont été placées dans ces conditions et de très bons rendements ont été obtenus

⁹⁸ De, S. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 383–386.

⁹⁹ Ramalingan, C.; Park, Y.-T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4536–4538.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

(71–96 %). De plus, cette méthode fonctionne également avec d'excellents rendements pour des oximes cycliques telles la cyclopentanone oxime (84 %) et la 2-*tert*-butylcyclohexanone oxime **3.70** (89 %).

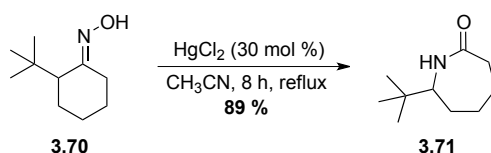


Schéma 3.22 : utilisation de HgCl_2 pour le réarrangement.

D'autres halogénures de métaux de transition ont été testés. Aucune conversion n'a été observée avec du chlorure de zinc. Par contre pour le chlorure de cadmium, le réarrangement fonctionne mais avec de faibles rendements, comme ce fut le cas en utilisant du chlorure de cobalt hexahydraté et du chlorure de nickel hexahydraté. Les conversions sont meilleurs lorsque du chlorure de fer (III) ou du chlorure de manganèse tétrahydraté sont utilisés mais restent plus faibles que dans le cas du chlorure de mercure.

Plusieurs autres solvants polaires aprotiques ont été employés en plus de l'acétonitrile et des solvants non polaires ont également été utilisés. Hélas, ceux-ci ne se sont pas révélés efficace pour promouvoir la réaction. Au contraire, les rendements ont fortement chuté. L'acétonitrile favorise probablement la réaction en formant un complexe avec le cation mercurique, ce qui le stabilise (voir mécanisme Schéma 3.23). L'ion est coordonné à la paire libre de l'acétonitrile et à la partie oximine de l'oxime (**3.8**) pour former le complexe **3.72**. La migration *anti* du groupement R^1 accompagne la migration du groupement hydroxyle sur le mercure, conduisant à la formation du complexe **3.74** et au carbocation **3.75**. Ce dernier réagit soit avec une molécule d'acétonitrile pour fournir l'intermédiaire **3.76** ou directement

avec l'ion hydroxyle du complexe **3.74** pour former l'imidate **3.77**. Dans le cas où **3.76** est formé, le groupement acétonitrile de celui-ci est substitué par le groupement hydroxyle de **3.74** pour former l'imidate **3.77**. La tautomérisation de ce dernier conduit à l'amide **3.14**.

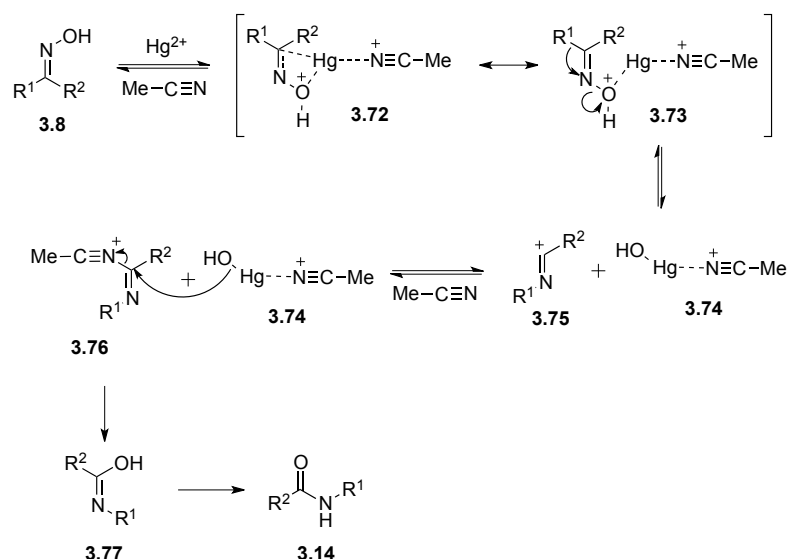


Schéma 3.23 : mécanisme du réarrangement de Beckmann avec du $HgCl_2$.

3.4.3 Les catalyseurs supportés

Le réarrangement de Beckmann peut également être catalysé par des réactifs électrophiles supportés sur des matériaux relativement inertes, principalement la silice et l'alumine. Ces conditions impliquent souvent une irradiation par micro-ondes et il n'est pas toujours évident de déterminer si leur action est purement catalytique. Cependant, il faut noter que les résultats obtenus sont souvent impressionnants en terme de rendement et de substrats. Un certain nombre de ces catalyseurs peut être récupéré et réutilisé et d'autres sont capables de transformer

directement la cétone ou l'hydroxylamine chlorohydraté en amide ou lactame.

Dans ces conditions, l'oxime est donc liée à un support solide via son atome d'oxygène. Cossy et Greiner ont décidé d'utiliser des dérivés carbamates d'oximes.¹⁰⁰ Trois résines ont été utilisées : les résines *p*-nitrophénylcarbonate **3.78** et **3.79** et la résine acylimidazole **3.80** (Figure 3.3).

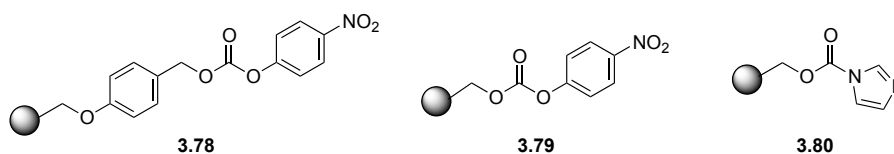


Figure 3.3 : résines étudiées par Cossy et Greiner.

Les oximes étudiées ont été chargées sur les différentes résines pour former des résines d'oxime **3.81** et **3.82** (Schéma 3.24). Celles-ci ont ensuite été traitées avec de l'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane à 35°C. Pour l'oxime de l'acétophénone, les trois résines permettent l'obtention de l'amide correspondante avec des rendements de 60, 75 et 65 % par ordre numérique des résines.

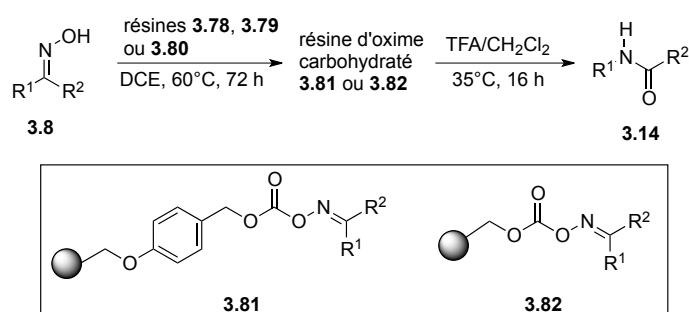


Schéma 3.24 : utilisation des résines **3.78**, **3.79** et **3.80** pour le réarrangement.

¹⁰⁰ His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8581–8584.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Par contre, pour l'oxime de la cyclohexanone, le réarrangement ne fonctionne pas avec la résine **3.78**. Ceci pourrait provenir de la présence du linker *p*-anisyl qui induirait le clivage direct de la cétoxime du support (Schéma 3.25, équation 1). Cette réaction secondaire entrerait en compétition avec le réarrangement (Schéma 3.25, équation 2).

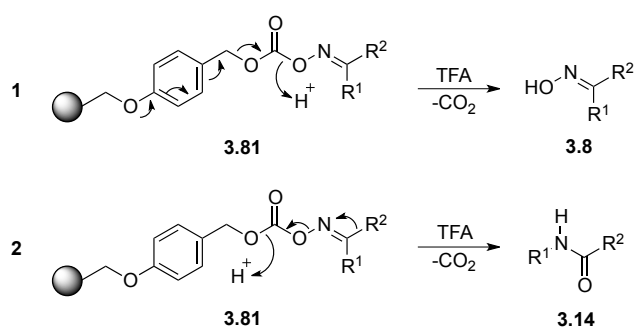


Schéma 3.25 : compétition entre le clivage de l'oxime et le réarrangement.

Eshghi a développé des conditions permettant la formation directe d'un amide au départ de la cétone correspondante.¹⁰¹ La combinaison P₂O₅/SiO₂ en phase solide en présence d'hydroxylamine chlorhydraté a été utilisée (Schéma 3.26). Un mélange d'amides est obtenu après le réarrangement. Pour les cétones possédant un substituant aromatique et un autre aliphatique, c'est toujours le produit issu de la migration du groupement aromatique **3.36** qui est majoritaire. Cette sélectivité provient de la meilleure aptitude migratoire de ces groupements, plus riches en électrons que les substituants aliphatiques.

¹⁰¹ Eshghi, H.; Gordi, Z. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2971–2978.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

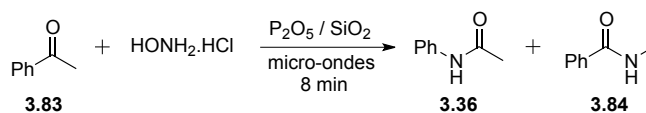


Schéma 3.26 : formation d'amide au départ de cétone.

Cette méthode, bien que produisant un mélange d'amides, permet la formation de l'oxime et le réarrangement de cette dernière en une seule étape. De meilleurs rendements sont obtenus lorsque l'oxime est utilisée comme produit de départ mais le mélange des deux amides persiste.

Enfin, la dernière publication que nous discuterons concernant le réarrangement de Beckmann sur support solide date de 2014. Les auteurs ont mis au point un support utilisant une fibre issue d'une plante, le Sisal **3.85**.¹⁰² Ils ont d'abord modifié celle-ci pour former du Sisal-DCT **3.86** (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine supportée sur Sisal) (Schéma 3.27).

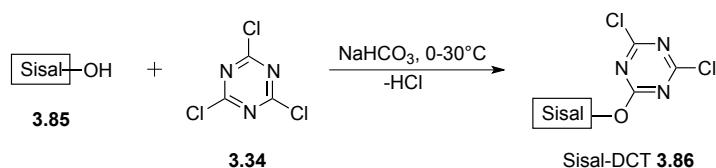


Schéma 3.27 : formation de Sisal-DCT **3.86**.

Du chlorure de zinc est utilisé comme co-catalyseur et la réaction a lieu au reflux de l'acétonitrile (Schéma 3.28). Le réarrangement se produit également en absence de co-catalyseur mais les temps de réaction sont alors augmentés.

¹⁰² Deshpande, A. S.; Chamle, S. N.; Yadav, M.; Sagar, A. D. *Int. J. Res. Chem. Environ.* **2014**, *4*, 93–100.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

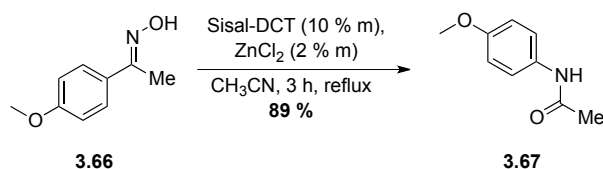


Schéma 3.28 : utilisation de Sisal-DCT pour le réarrangement.

De bons rendements sont observés, y compris pour les oximes cycliques non aryliques. Par exemple, le réarrangement de Beckmann de l'oxime de la cyclohexanone dans ces conditions fournit l' ϵ -caprolactame avec un rendement de 92 % en trois heures. De même, l'oxime dérivée de la 2-éthylcyclohexanone réarrange avec un excellent rendement (75 %), en trois heures également.

Cette méthode utilise donc, comme base du catalyseur supporté, une résine « verte » issue d'une plante. Cependant, les conditions de formation du Sisal-DCT et celles du réarrangement ne respectent pas tout à fait cette philosophie dite de « chimie verte ».

3.4.4 Les liquides ioniques

L'état de transition formé durant l'étape de migration lors du réarrangement de Beckmann, possède un fort caractère ionique puisqu'il conduit au cation nitrilium. Par conséquent, un milieu polaire accélère la réaction. L'utilisation de liquides ioniques pour effectuer le réarrangement suscite donc un intérêt grandissant. Premièrement, ils sont polaires, mais ils possèdent également (en général), une faible viscosité ainsi qu'une pression de vapeur et une excellente stabilité thermique et chimique. De plus, il est possible de mettre au point des liquides ioniques qui possèdent des fonctions additionnelles, par exemple catalytiques, qui

peuvent également jouer un rôle dans la réaction. Les liquides ioniques qui sont facilement éliminés durant le traitement aqueux, possédant de faibles toxicités et biodégradables sont également très recherchés.

Le réarrangement de Beckmann serait accéléré par la présence de liquides ioniques et conduirait à de meilleurs rendements dans des conditions plus douces. Leur présence ne remplace cependant pas la nécessité d'avoir un catalyseur électrophile dans le milieu réactionnel. Toutefois, ils peuvent être utilisés en quantités catalytiques ou être employés comme solvant avec ou sans co-solvant.

Maia et son équipe ont investigué le réarrangement de Beckmann de plusieurs oximes en utilisant des liquides ioniques biodégradables et du chlorure cyanurique **3.34** comme catalyseur.¹⁰³ Plusieurs liquides ioniques ont été synthétisés en deux étapes (Schéma 3.29). Tout d'abord l'alkylation du *N*-méthylimidazole a lieu, puis l'échange brome-anion dans l'acétone.

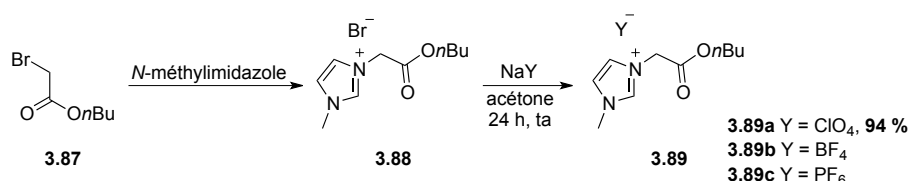


Schéma 3.29: formation des liquides ioniques **3.89a**, **3.89b** et **3.89c**.

Différentes oximes ont été mises en présence de **3.89b** et de 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine à 60 °C sans co-solvant (Schéma 3.30). De très bons rendements ont été obtenus sauf pour l'oxime de la

¹⁰³ Maia, A.; Albanese, D. C. M.; Landini, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 1947–1950.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

cyclohexanone (30 % malgré 20 mol % de **3.89b**). Pour les oximes non-symétriques un seul produit est observé.

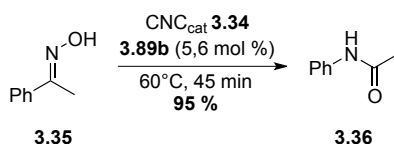


Schéma 3.30 : réarrangement de Beckmann en utilisant **3.89b**.

Les auteurs ont également montré que [BuOCOCH₂mim][BF₄] **3.89b** peut être récupéré en fin de réaction et utilisé à nouveau.

Un an plus tôt, un autre liquide ionique isolable en fin de réaction et pouvant être réutilisé avait été développé.¹⁰⁴ Il s'agit du composé [Bdmim][PF₆] **3.90** représenté à la Figure 3.4. Les auteurs l'ont comparé à deux autres sels d'imidazolium assez semblables, [Emin][PF₆] **3.91** et [Bmin][PF₆] **3.92**.

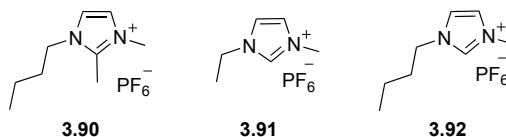


Figure 3.4 : liquides ioniques **3.90**, **3.91** et **3.92**.

Le catalyseur utilisé était du triflate d'indium (0,1 équivalent). La réaction fonctionne à température ambiante, sans co-solvant et sous irradiation avec des micro-ondes (Schéma 3.31).

¹⁰⁴ Sugamoto, K.; Matsushita, Y.-i.; Matsui, T. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 879–884.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

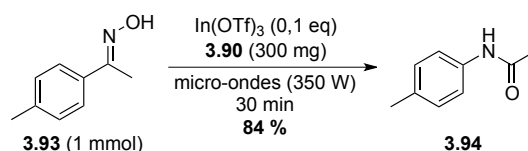


Schéma 3.31 : utilisation de **3.90** pour le réarrangement.

Ils ont également étudié la possibilité de récupérer ces liquides ioniques afin de les réutiliser. L'activité de **3.91** et **3.92** est fortement diminuée après recyclage. Ceci est attribué à la formation d'un lien hydrogène entre le C₂-H de l'imidazolium et l'oxygène de l'oxime. Par contre, le composé **3.90** peut être réutilisé plusieurs fois sans que son activité ne diminue de manière significative.

Le dernier exemple est celui de liquides ioniques contenant une fonction acide de Brønsted fortement acide, qui facilite la formation de l'intermédiaire cationique et le stabilise.¹⁰⁵ Six composés ont été synthétisés (Figure 3.5).

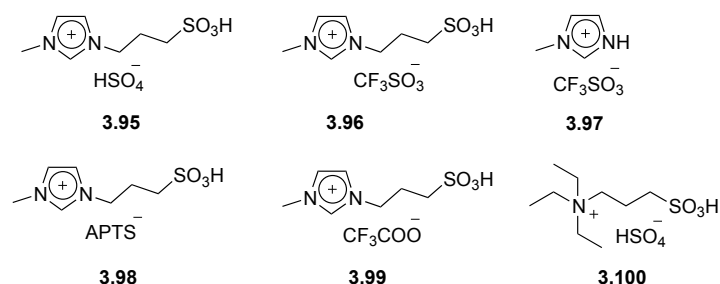


Figure 3.5 : liquides ioniques synthétisés par Lin.

Leur activité catalytique a été comparée en utilisant comme étalon le réarrangement de l'oxime de l'acétophénone (Schéma 3.32).

¹⁰⁵ Wu, M.-c.; Duan, H.-f.; Cao, J.-g.; Liang, D.-p.; Jiang, F.; Gao, H.; Jia, X.-d.; Lin, Y.-j. *Chem. Res. Chinese Universities* **2011**, 27, 973–976.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Pour tous ces liquides ioniques, aucun additif supplémentaire n'est nécessaire pour promouvoir le réarrangement. Le rapport molaire entre le liquide ionique et l'oxime est de 3 pour 1.

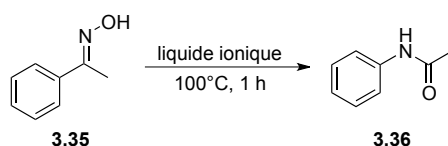


Schéma 3.32 : comparaison de l'activité catalytique de **3.95** à **3.100**.

Les résultats obtenus sont repris au Tableau 3.2. Des rendements similaires ont été obtenus au départ des composés **3.95**, **3.96** et **3.100**. Par contre, pour **3.97**, la réaction ne fonctionne pas, probablement à cause de la faible acidité de ce liquide ionique. Quant à **3.98** et **3.99**, ils ont tous deux conduit à de faibles rendements.

Tableau 3.2 : comparaison de l'activité catalytique des liquides ioniques **3.95** à **3.100**.

Entrée	1	2	3	4	5	6
Liquide ionique	3.95	3.96	3.97	3.98	3.99	3.100
Rdt (%)	90	86	0	trace	12	85

Avec ces résultats en main, les auteurs ont décidé d'examiner l'activité catalytique de **3.95** sur différentes oximes. La réaction procède avec de très bons rendements (74 à 92 %) pour les oximes portant un noyau aromatique. Par contre, pour l'oxime de la cyclohexanone, aucun rendement n'a pu être déterminé malgré l'observation de la conversion complète du produit de départ. En effet, beaucoup de difficultés ont été rencontrées lors de

l'extraction du lactame de la phase aqueuse à cause de sa protonation.

Finalement, il a été montré que les catalyseurs **3.95**, **3.96** et **3.100** peuvent être recyclés et réutilisés au moins trois fois sans diminution d'activité.

3.4.5 Les micro-ondes

L'utilisation des micro-ondes en lieu et place d'une méthode de chauffage « classique » réduit considérablement le temps de réaction.

Au début des années 2000, Sandhu et son équipe ont mis au point une méthodologie impliquant l'utilisation de trichlorure de bismuth (Schéma 3.33).¹⁰⁶ Les rendements obtenus sont compris entre 70 et 90 %, pour des oximes aromatiques et aliphatiques. Par exemple, l'oxime de la 2-méthylcyclohexanone effectue le réarrangement avec un rendement de 80 % en seulement 8 minutes.

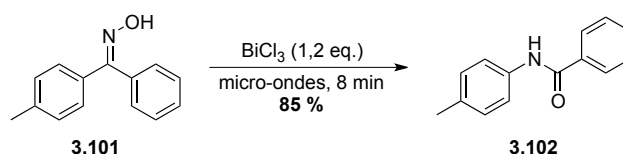


Schéma 3.33 : utilisation de BiCl_3 et de micro-ondes pour le réarrangement.

Les auteurs ont montré que la réaction procède également avec du trichlorure d'aluminium. Toutefois, les rendements sont légèrement inférieurs (de 70 à 85 %) et les temps de réaction sont, en moyenne, doublés.

¹⁰⁶ Thakur, A. J.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2105–2111.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Le deuxième exemple que nous aborderons est plus récent et les auteurs utilisent les micro-ondes pour convertir directement des cétones en amides ou lactames. L'oxime est générée *in situ* puis de l'acide sulfurique initie le réarrangement.¹⁰⁷ De bons rendements sont obtenus pour l'acétophénone et seulement 5 % d'oxime résiduelle a été isolés (Schéma 3.34).

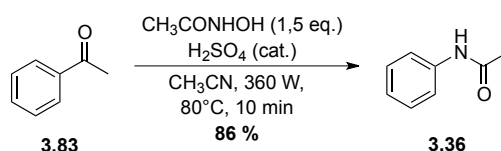


Schéma 3.34 : utilisation de micro-ondes pour la formation d'amides au départ de cétones.

En comparaison avec un chauffage traditionnel, les temps de réaction sont considérablement diminués (10 minutes au lieu de 8h30). Par contre, les rendements ne sont que très légèrement augmentés (86 % contre 80 %). Toutefois, une plus grande amélioration est notée pour les cétones aliphatiques. Par exemple, pour la cyclohexanone, le rendement est de 70 % pour un temps de réaction de 10h30 par chauffage conventionnel et de 83 % pour dix minutes de temps réactionnel sous micro-ondes.

L'utilisation des micro-ondes plutôt que du chauffage classique a également été combinée à d'autres approches (catalyseurs supportés, méthodes sans solvant et liquides ioniques notamment).

¹⁰⁷ Sridhar, M.; Narsaiah, C.; Sairam, V. V.; Reddy, G. K.; Raveendra, J.; Reddy, M. K. K.; Ramanaiah, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6103–6107.

3.4.6 Les méthodes photochimiques

De Mayo fut le premier à mettre en évidence le réarrangement de Beckmann photochimique de cétooximes aryliques.¹⁰⁸ Les rendements obtenus étaient moyens (11 à 45 %). Quelques années plus tard, Cunningham, s'intéressa aux oximes dérivées de la cyclohexanone.¹⁰⁹ Les produits formés dépendent du solvant utilisé. Dans le méthanol, le lactame **3.69** est obtenu alors que dans l'isopropanol, c'est l'amide **3.104** qui est isolée (Schéma 3.35).

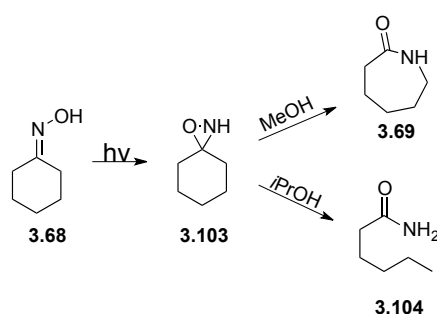


Schéma 3.35 : réarrangement photochimique de l'oxime **3.68**.

Des oximes possédant un carbone tertiaire et quaternaire en alpha ont également été étudiées. Un mélange 50/50 des deux lactames est obtenu mais la formation de nitrile, issu de la fragmentation de Beckmann, n'est pas observée.

Les auteurs ont conclu que le réarrangement de Beckmann photochimique d'oximes cycliques possédants un centre quaternaire en alpha, conduit uniquement aux lactames correspondants. Or, comme expliqué précédemment, pour ce type d'oximes beaucoup de produit de fragmentation sont en général

¹⁰⁸ Amin, J. H.; de Mayo, P. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1585–1589.

¹⁰⁹ Cunningham, M.; Ng Lim, L. S.; Just, G. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2891–2896.

observés. Il semblerait que dans des conditions photochimiques, la fragmentation de Beckmann n'a pas lieu. Hélas, un mélange de lactames est obtenu, probablement à cause du mécanisme radicalaire qui implique une ouverture du cycle pas toujours régiosélective.

3.4.7 Conditions sans solvant

Pour des raisons écologiques et économiques évidentes, il y a un intérêt grandissant pour le développement de réactions sans solvant. Cependant, comme expliqué précédemment dans le cas du réarrangement de Beckmann, le solvant permet souvent d'accélérer la réaction en stabilisant les cations intermédiaires formés au cours de la réaction. Pour ce cas précis, le défi est donc de taille pour obtenir de bons rendements.

En 2002, la formation directe d'amides et de lactames au départ de cétones, sans solvant, a été réalisée.¹¹⁰ De l'oxyde de zinc a été utilisé comme catalyseur. La réaction procède avec de bons rendements pour les cétones aromatiques et cycliques étudiées (Schéma 3.36). Pour les produits de départ asymétriques, la réaction est sélective et un seul amide est formé.

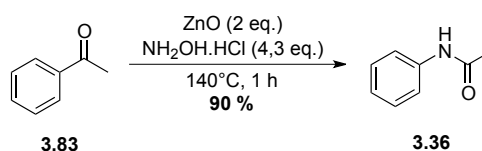


Schéma 3.36 : réarrangement de Beckmann sans solvant avec de l'oxyde de zinc.

¹¹⁰ Shargi, H.; Hosseini, M. *Synthesis* **2002**, 1057–1060.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Ces conditions ont été appliquées à la cyclohexanone et conduisirent au produit désiré avec un rendement de 85 %.

Les auteurs ont donc mis au point une méthode simple, efficace, facile à mettre en œuvre et sans solvant, utilisant de l'oxyde de zinc commercial et peu coûteux.

Dans la recherche de méthodes vertes sans solvant, il est intéressant de noter la publication de Thopate et son équipe.¹¹¹ Ils ont utilisé des acides naturels comme catalyseur. Sept ont été testés : l'acide citrique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide oxalique, l'acide succinique et l'acide tartrique. La réaction est complète en cinq minutes à des températures allant de 110°C pour l'acide oxalique à 290°C pour l'acide fumarique. Le produit est obtenu avec d'excellents rendements lorsque les acides citrique, malonique, succinique et tartrique sont employés (90 à 97 %). C'est ce dernier qui est le plus efficace pour effectuer le réarrangement de Beckmann de l'oxime de la benzophénone. C'est donc l'acide tartrique qui a été utilisé pour catalyser le réarrangement d'autres oximes, telle **3.35** (Schéma 3.37).

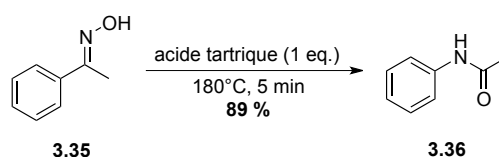


Schéma 3.37 : utilisation d'acide tartrique sans solvant pour le réarrangement.

Le réarrangement procède aussi sous irradiation micro-ondes. Les rendements sont très légèrement améliorés et les temps de réaction sont réduits à trois minutes au lieu de cinq. Malheureusement, aucune oxime cyclique n'a été étudiée.

¹¹¹ Rohokale, S. V.; Kote, S. R.; Deshmukh, S. R.; Thopate, S. R. *Chemical Papers* **2014**, 68, 575–578.

Bien qu'aucun solvant ne soit utilisé, il faut noter que dans certains cas, des températures élevées ou des réactifs peu « verts » sont nécessaires. Evidemment, ces exemples restent encourageants pour le développement de méthodes respectueuses de l'environnement, bien que de nombreuses améliorations doivent encore être réalisées.

3.5 Variantes du réarrangement de Beckmann

Le réarrangement de Beckmann permet la formation d'amides ou de lactames au départ d'oximes. Cette réaction ayant fait l'objet de nombreuses recherches, diverses variantes ont été développées. La plus utile implique l'utilisation d'un nucléophile autre que l'eau pour piéger l'intermédiaire réactionnel. La réaction peut être intermoléculaire ou intramoléculaire.

3.5.1 Addition intramoléculaire

L'utilisation de nucléophiles internes dans le réarrangement de Beckmann est une méthode efficace pour former des composés *N*-hétérocycliques. La cyclisation intramoléculaire de l'ion nitrilium intermédiaire peut conduire à deux produits selon la géométrie de l'oxime de départ (Schéma 3.38).

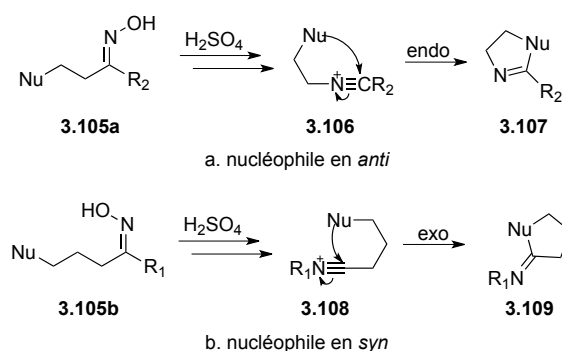


Schéma 3.38 : nucléophile intramoléculaire.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

S'il est en *anti*, le produit cyclique obtenu comprendra l'atome d'azote et le nucléophile dans le cycle (Schéma 3.38 a). Par contre, s'il est *syn*, seul l'azote sera présent dans le cycle (Schéma 3.38 b).

Des pyrrolines substituées, comme **3.111**, peuvent donc être obtenues via cette méthode (Schéma 3.39).¹¹²

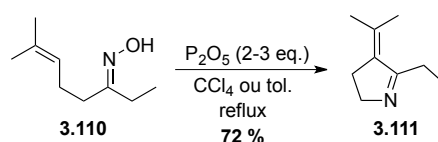


Schéma 3.39 : formation de pyrrolines.

Des benzoxazoles ont également été préparés par addition d'un groupement alcool sur le nitrilium intermédiaire (Schéma 3.40).¹¹³

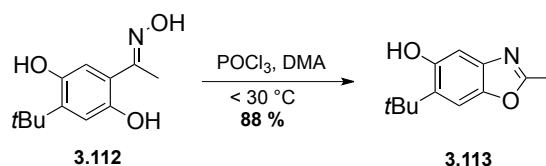


Schéma 3.40 : formation de benzoxazole 3.113.

L'imine formée au cours de la cyclisation intramoléculaire peut être piégée à son tour, par exemple, par de l'hydruure de diisobutyl aluminium pour obtenir l'amine correspondante (Schéma 3.41).¹¹⁴

¹¹² Gawley, R. E.; Termine, E. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1946–1951.

¹¹³ Fujita, S.; Koyama, K.; Inagaki, Y. *Synthesis* **1982**, 68–69.

¹¹⁴ Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 672–674.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

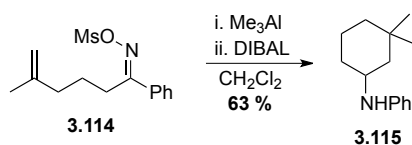


Schéma 3.41 : formation d'amine.

3.5.2 Addition intermoléculaire

Le nucléophile peut également être déconnecté de l'oxime (Schéma 3.42). Après activation de l'oxime en **3.9**, le nucléophile externe Y^- peut s'additionner sur le nitrilium formé. L'imine **3.116** est alors formée. Un second nucléophile peut intervenir pour former l'amine **3.117**.

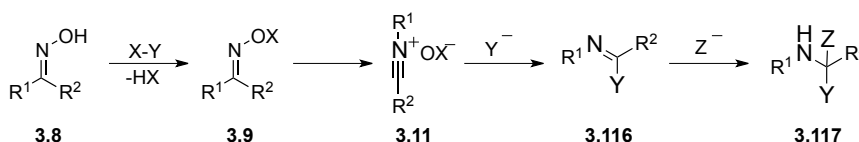


Schéma 3.42 : addition intermoléculaire.

Une large gamme de nucléophiles peut ainsi être exploitée. De plus, si un solvant nucléophile est utilisé, la réaction s'arrête à la formation de l'imine. Ainsi, lorsque que le méthanol est employé, des imines *O*-alkylées peuvent être formées (Schéma 3.43).¹¹⁵

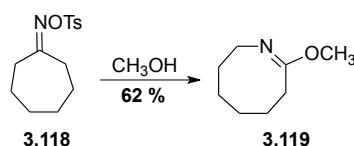


Schéma 3.43 : solvant comme nucléophile.

¹¹⁵ Heldt, W. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5880–5885.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

Cette méthode permet également de générer des iodures d'imidoyles à partir desquels des amines peuvent être obtenues par addition de réactifs de Grignard (Schéma 3.44).¹¹⁶ De l'iodure de diéthylaluminium est utilisé pour former l'amide activé **3.121**. Cette transformation procède dans des conditions douces et en milieu aprotique, permettant donc l'addition de nucléophiles variés *in situ*.

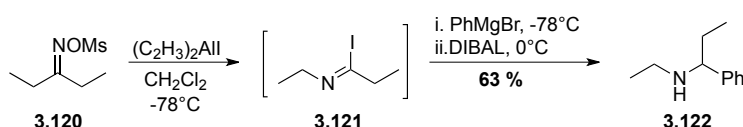


Schéma 3.44 : formation d'iodure d'imidoyle.

Les auteurs ont ensuite voulu étendre leur méthodologie en utilisant d'autres composés organométalliques afin d'obtenir de meilleurs rendements et une plus grande flexibilité. Pour cela, ils ont utilisés des organomagnésiens.¹¹⁷ Cette approche conduit à l'obtention d'amines tétrasubstituées en alpha (Schéma 3.45).

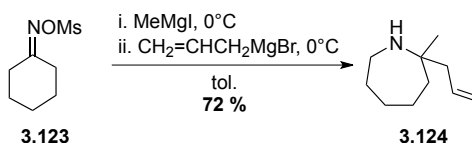


Schéma 3.45 : utilisation de Grignards comme nucléophiles.

Finalement, le dernier exemple d'addition intermoléculaire d'un nucléophile, qui sera abordé dans ce chapitre, fait intervenir un éther d'énol silylé. La réaction de l'oxime mésylée **3.125** et de

¹¹⁶ Ishida, Y.; Sasatani, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3255–3258.

¹¹⁷ Hattori, K.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3395–3396.

l'éther d'énol silylé **3.126** conduit à l'énaminone **3.127** avec un rendement correct (Schéma 3.46).¹¹⁸

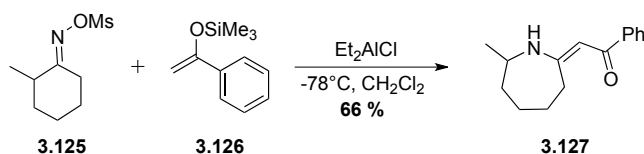


Schéma 3.46 : formation de l'énaminone **3.127**.

3.6 Conclusions

Bien que cette revue de la littérature ne soit pas exhaustive, plusieurs aspects généraux du réarrangement de Beckmann peuvent être appréciés :

- le réarrangement est facilité pour les oximes comprenant des groupements aromatiques, surtout s'ils sont donneurs d'électrons.
- des rendements inférieurs sont généralement obtenus pour les oximes cycliques. Pour la synthèse du nylon, ceci reste donc un important défi.
- la réaction est accélérée dans des solvants polaires, d'où l'intérêt pour les liquides ioniques.
- la fragmentation de Beckmann peut poser problème dans certains cas et conduire à un mélange de produits.
- en général, une bonne sélectivité est obtenue, issue de la migration du substituant *anti* par rapport au groupe partant, mais dans certains cas, une isomérisation préalable de l'oxime peut avoir lieu.

¹¹⁸ Matsumura, Y.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6312–6314.

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

- les méthodes dites « vertes » sont fortement étudiées (micro-ondes, catalyseurs supportés, réactions sans solvant) mais nécessitent d'être encore améliorées.

Le réarrangement de Beckmann est donc une méthode puissante pour la formation d'amides et de lactames, mais également pour l'obtention d'amines portant un centre carboné tétrasubstitué en alpha.

De nombreuses conditions et méthodes ont été mises au point pour effectuer la réaction de Beckmann. Cette intense activité atteste de son importance tant dans les laboratoires de recherche qu'en industrie.

Prédire l'issue du réarrangement n'est pas toujours facile. En effet, bien que la migration du groupement en *anti* de l'oxime activée est en général observée, dans certains cas, un mélange de produits peut être obtenu, sans oublier que la fragmentation de Beckmann peut également avoir lieu. Ainsi, les oximes possédant un groupement quaternaire en alpha sont plus sensibles à la fragmentation, certains substituants ont une meilleure aptitude migratoire que d'autres et la stabilité du carbocation formé en cas de fragmentation joue également un rôle. De plus, en fonction des réactifs utilisés, l'isomérisation de l'oxime peut avoir lieu et l'amide ou le lactame régio-isomère peut être formé préférentiellement.

Ces nombreuses méthodes et conditions illustrent l'importance du réarrangement de Beckmann en synthèse organique. De plus elles sont une indication du large éventail de possibilités qui s'offre aux chercheurs pour mener à bien cette réaction. Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, trouver les conditions optimales pour promouvoir le réarrangement d'un seul substrat

Chapitre 3 : Le réarrangement de Beckmann

afin d'obtenir uniquement le produit désiré n'est, malgré toutes les opportunités qui existent, pas nécessairement évident.

Chapitre 4

Résultats et discussion

L'intérêt médical lié à l'activité biologique de l'halichlorine, le défi synthétique que présente cet alcaloïde et la rétrosynthèse que nous avons envisagée, ont été présentés au chapitre 1 (Schéma 4.1).

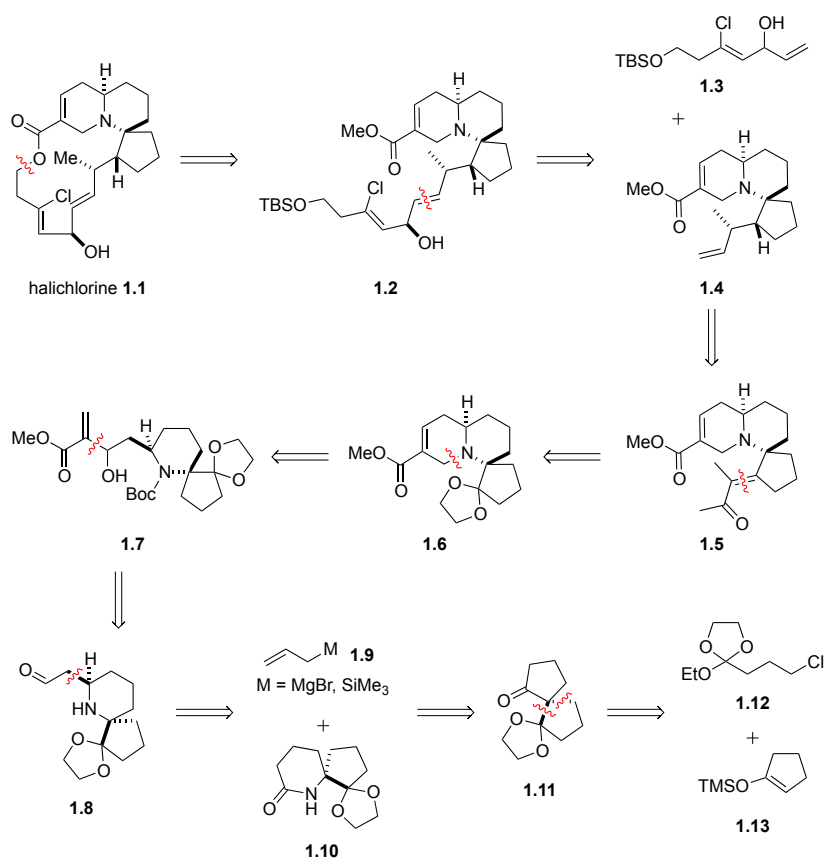


Schéma 4.1 : rétrosynthèse envisagée de l'halichlorine.

Dans ce chapitre, les différentes étapes réalisées au cours de cette thèse de doctorat seront décrites. Les efforts synthétiques développés, mais également les difficultés rencontrées et les tentatives pour y remédier, seront discutés.

4.1 Synthèse de l'oxime 4.7

Le premier intermédiaire clé, présenté dans la rétro-synthèse du chapitre 1, est le lactame **1.10**. Pour l'obtenir, l'orthoester **1.12** et l'éther d'énol silylé **1.13** doivent initialement être formés.

4.1.1 Synthèse des deux précurseurs

L'orthoester **1.12** est synthétisé au départ du 4-chlorobutyronitrile (**4.1**) selon les conditions mises au point par le Pr. N. Maulide au cours de sa thèse de doctorat.¹¹⁹ Celui-ci s'est inspiré des méthodes de Pinner¹²⁰ et McElvain.¹²¹ Le produit commercial **4.1** est mis en présence de chlorure d'acétyle dans de l'éthanol en excès afin de générer de l'acide chlorhydrique *in situ*. Le sel d'imidate **4.2** est formé avec d'excellents rendements en une nuit (Schéma 4.2). Il est ensuite placé dans du dichlorométhane en présence d'éthylène glycol à température ambiante pour conduire à l'orthoester **1.12**. Le rendement pour cette étape de cétilisation est variable.

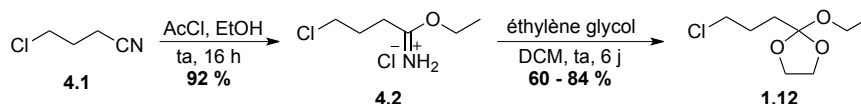


Schéma 4.2 : formation de l'orthoester **1.12**.

¹¹⁹ Maulide N., *Thèse de doctorat UCL*, 2007.

¹²⁰ Pinner A. *Ber.* **1883**, 16, 352–363.

¹²¹ McElvain, S. M.; Aldridge, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3993–3996.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Lorsque Pinner développa cette méthode pour former des orthoesters non-cycliques en une étape au départ de **4.1**, il utilisa de l'acide chlorhydrique gazeux et un alcool. Dans ces conditions, la quantité d'acide utilisée est difficile à doser, les temps de réaction sont relativement longs (environ six jours) et des sous-produits comme l'ester et l'amide correspondants sont obtenus. C'est McElvain qui réalisa la formation d'orthoesters cycliques en isolant le sel d'imidate formé et en additionnant ensuite de l'éthylène glycol. Cependant, l'utilisation d'acide chlorhydrique gazeux implique également le maintien du milieu réactionnel à basse température pour éviter la dégradation du sel d'imidate en l'amide correspondante et en chloroéthane. Lors de sa thèse de doctorat, le professeur N. Maulide utilisa du chlorure d'acétyle et de l'éthanol pour former de l'acide chlorhydrique *in situ*.¹²² Cette modification évite l'utilisation d'un gaz et de la basse température nécessaire à la formation du sel d'imidate **4.2**, diminuant considérablement le temps de réaction.

Notre laboratoire a beaucoup travaillé à la mise au point de cette méthode et l'a notamment utilisée pour former des orthoesters variés afin de les utiliser dans différentes synthèses.¹²³

L'éther d'énol silylé **1.13** est, quant à lui, synthétisé selon la méthode de Duboudin, au départ de cyclopentanone (**4.3**) (Schéma 4.3).¹²⁴

¹²² Yadav, V. K.; Babu, K. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452–456.

¹²³ (a) Markó, I. E.; Ates, A. *Synlett* **1999**, 1033–1036. (b) Markó, I. E.; Vanherck, J.-C.; Ates, A.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3333–3336. (c) Maulide, N.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3962–3967. (d) Maulide, N.; Markó, I. E. *Chem. Commun.* **2006**, *11*, 1200–1202. (e) Maulide, N.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3705–3707. (f) Maulide, N.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2007**, *19*, 3757–3760. (g) De Bo, G.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859–1869. (h) Bastug, G.; Eviolitte, C.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3502–3505.

¹²⁴ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075–2088.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

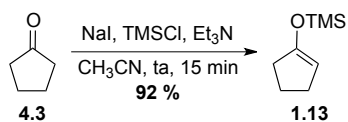


Schéma 4.3 : formation de l'éther d'énol silylé **1.13**.

Ces conditions permettent de former de l'iodure de triméthylsilyle *in situ*. Celui-ci réagit alors avec la cétone **4.3**.

4.1.2 Couplage des deux précurseurs

Les composés **1.12** et **1.13** sont ensuite couplés en utilisant du chlorure de zinc (Schéma 4.4). Ces conditions ont été mises au point par le docteur A. Ates^{123(a)} dans nos laboratoires et sont basées sur celles de Pindur.¹²⁵ En effet, ce dernier avait montré que l'utilisation de chlorure de zinc en quantité sub-stœchiométrique permettait de catalyser le couplage d'un orthoester et d'un éther d'énol silylé. Lorsque les conditions développées par le docteur A. Ates sont appliquées à **1.12** et **1.13**, le β -cétocétal chloré **4.4** est obtenu avec de bons rendements.

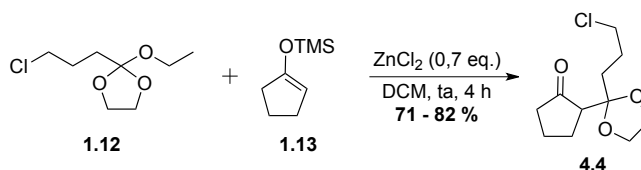


Schéma 4.4 : formation du β -cétocétal chloré **4.4**.

La variation du rendement peut être attribuée à la qualité du chlorure de zinc. En effet, celui-ci est extrêmement sensible à l'humidité et doit être anhydre pour cette réaction. Bien qu'il soit séché à 100°C sous vide ou fondu sous vide avant la réaction, il se

¹²⁵ (a) Akgün, E.; Pindur, U. *Synthesis* **1984**, 227–228. (b) Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 75–87.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

peut que des traces d'eau restent présentes et/ou qu'il absorbe l'humidité ambiante lors de la pesée. Un temps de pesée plus ou moins long implique des quantités d'eau plus ou moins importantes ce qui expliquerait la fluctuation du rendement.

Une variation interne de la température du milieu réactionnel a également été envisagée. Elle pourrait dépendre de la vitesse d'addition des différents réactifs. Un suivi de la température interne a donc été réalisé. Deux réactions ont été effectuées en parallèle. De cette façon, tous les produits de départ provenaient d'un même échantillon. Pour la première expérience, la température interne était de 15°C durant les deux premières heures, puis est passée à 21°C. Le rendement après purification était de 72 %. Dans le cas de la seconde réaction, la température était de 21°C dès l'ajout des réactifs et le rendement obtenu de 62 %. Il a alors été considéré qu'effectuer la réaction à basse température serait bénéfique. Malheureusement, lorsque celle-ci a été faite à 0°C, seulement 62 % du produit désiré a été isolé.

Actuellement, la variation de rendement pour cette réaction n'est ni tout à fait comprise, ni réellement élucidée.

Une limitation de cette étape est la quantité de réactif utilisé. En effet, au cours de son mémoire de Master, le docteur F. Schevenels a montré que la réaction procédait dans son cas via un optimum qui se situait aux environs de trois grammes d'orthoester **1.12**.¹²⁶ Si des quantités plus importantes de **1.12** sont employées, les rendements chutent.

4.1.3 Spiroannélation de 4.4

Une fois le β -céto-cétal **4.4** obtenu, sa cyclisation intramoléculaire peut être effectuée. C'est le Dr. J.-C. Vanherck qui a travaillé sur le

¹²⁶ Schevenels, F. *Mémoire de Master UCL*, 2009.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

développement des conditions de spiroannélation.^{123(b)} Pour cela, il a utilisé du *tert*-butanolate de potassium, en présence d'eau, dans le tétrahydrofurane (Schéma 4.5).

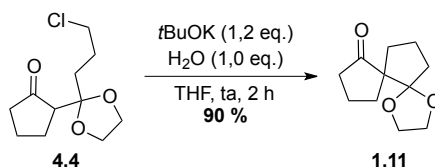


Schéma 4.5 : formation de 1.11.

Les détails du mécanisme intime de cette étape n'ont, jusqu'à présent, pas été élucidés mais plusieurs hypothèses existent.

Tout d'abord, il est possible que l'utilisation d'eau dans la réaction permette la formation d'hydroxyde de potassium finement dispersé dans le milieu réactionnel. Celui-ci serait plus réactif et plus soluble dans le tétrahydrofurane que le produit commercial. Le docteur Vanherck a testé l'utilisation d'hydroxyde de potassium commercial non fondu (contenant environ 15 % d'eau en poids) et préalablement fondu (5 % d'eau). Dans le premier cas, la réaction ne fonctionne pas et dans le deuxième les rendements sont très faibles (11 %).

Une seconde hypothèse est la formation d'une superbase uni-métallique centrée sur le potassium. Cet effet avait déjà été montré auparavant par Gassman lors de l'utilisation de *tert*-butanolate de potassium et d'eau dans le diméthylsulfoxyde pour le clivage de cétones non-énolisables (Schéma 4.6).¹²⁷ Plusieurs conditions avaient été testées (Tableau 4.1). C'est la combinaison *tert*-butanolate de potassium/eau dans les proportions 1:0,3 qui s'est avérée la plus efficace. Lorsqu'un mélange stœchiométrique est utilisé, très peu de produit est observé (Entrée 2), ce qui implique que la formation d'hydroxyde de potassium ne peut pas

¹²⁷ Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *40*, 3031–3034.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

expliquer la réaction dans ce cas. Un effet synergique entre les bases est donc probable.

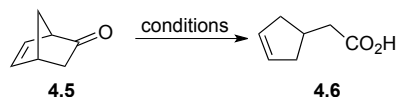


Schéma 4.6 : clivage de cétone par Gassman.

Tableau 4.1 : conditions utilisées par Gassman pour le clivage de **4.5**.

Entrée	Conditions	Rdt
1	<i>t</i> BuOK (1,0 eq.), <i>t</i> BuOH, reflux	19 %
2	<i>t</i> BuOK (1,0 eq.), H ₂ O (1,0 eq.), DMSO, ta	trace
3	<i>t</i> BuOK (1,0 eq.), H ₂ O (0,3 eq.), DMSO, ta	80 %

Quelques années plus tard, Caubère et son équipe ont utilisé un mélange *t*BuONa/NaNH₂ et montrés un effet synergique pour différentes alkylations.¹²⁸ Cette combinaison de bases modifie l'état d'agrégation des ions en solution ce qui leur permet d'effectuer la déprotonation plus facilement. Ce type de mélange de base est appelé superbases uni-métallique. Pour les différentes réactions étudiées, un excès de base doit être utilisé. Cette méthode est facile à mettre en œuvre au départ de réactifs commerciaux peu coûteux et peu sensibles à l'air et à l'humidité. Cependant, jusqu'à présent, nous n'avons pu confirmer ni l'une, ni l'autre de ces hypothèses.

4.1.4 Formation de l'oxime **4.7**

La synthèse de l'oxime procède quantitativement au départ du composé spirannique **1.11**. Ce dernier est placé en présence

¹²⁸ Carre, M. C.; Ndebeka, G.; Riodel, A.; Bourgasser, P.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1551–1554.

d'hydrochlorure d'hydroxylamine et d'acétate de sodium au reflux de l'éthanol (Schéma 4.7).¹²⁹

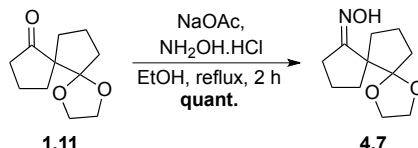


Schéma 4.7 : formation de l'oxime **4.7**.

4.2 Synthèse du lactame **1.10**

Comme expliqué au chapitre précédent, beaucoup de temps a été consacré au réarrangement de Beckmann de l'oxime **4.7**. Au cours de son mémoire, C. Mathot a mis au point les conditions reprises au Schéma 4.8.³ Pour cette étape, du chlorure de mésyle et de la triéthylamine sont utilisés.¹³⁰

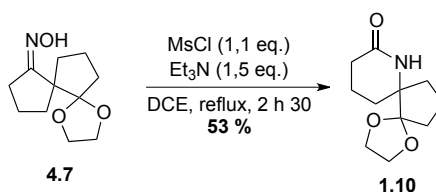


Schéma 4.8 : conditions de Mathot C. pour le réarrangement de Beckmann.

L'oxime activée n'est pas isolée mais réarrange directement pour former le lactame **1.10**.

Afin d'améliorer le rendement de cette étape, d'autres conditions ont été explorées. Dans un premier temps, du chlorure de

¹²⁹ Cao, L. C.; Sun, J.; Wang, X.; Zhu, R.; Shi, H.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5036–5041.

¹³⁰ Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumara, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831–2843.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

pivaloyle **4.8** a été utilisé.¹³¹ En réalité c'est un complexe chlorure de pivaloyle/DMF qui est formé. Les auteurs ont montré que la réaction s'effectuait à température ambiante, sans acide fort, et est facile à mettre en œuvre. De plus, d'excellents rendements ont été obtenus pour des oximes cycliques (Schéma 4.9).

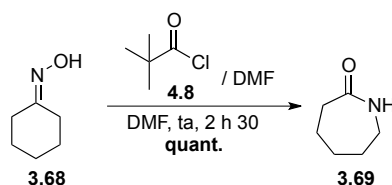


Schéma 4.9 : utilisation de chlorure de pivaloyle/DMF.

Le mécanisme transiterait par la formation du réactif de Vilsmeier (**4.10**), sur lequel l'hydroxyle de l'oxime pourrait s'additionner (Schéma 4.10). Ensuite, la migration du groupement R¹ sur l'espèce neutre **4.12** conduirait au nitrilium **4.13**. Finalement le traitement aqueux de ce dernier formerait l'amide désiré **3.14**.

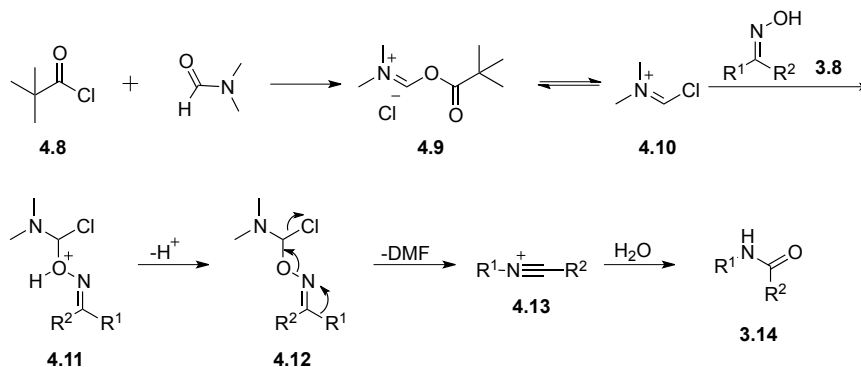


Schéma 4.10 : mécanisme proposé pour le réarrangement avec **4.8**/DMF.

Lorsque ces conditions ont été appliquées à l'oxime **4.7**, le lactame désiré **1.10** n'a pas été obtenu. Un seul produit a été isolé en fin de

¹³¹ Narahari, S. R.; Reguri, B. R.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4888–4891.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

réaction. Il s'agit du lactame régio-isomère protégé sous forme de pivalate **4.14** (Schéma 4.11).

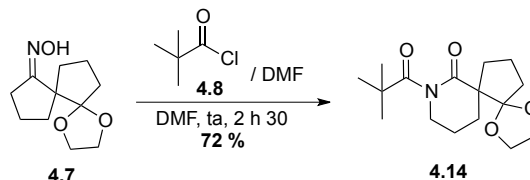


Schéma 4.11 : utilisation de chlorure de pivaloyle/DMF pour le réarrangement de **4.7**.

De l'iode a également été utilisé. C'est Mondal et son équipe qui ont développé cette méthode.¹³² Ils ont ainsi obtenu le lactame **4.16** avec un rendement de 88 % (Schéma 4.12).

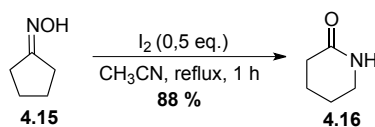


Schéma 4.12 : conditions de Mondal.

Le mécanisme passerait par l'activation de l'oxime par l'iode pour former le complexe **4.17** (Schéma 4.13). La migration du groupement R¹ suivie de l'addition d'acétonitrile sur l'ion nitrilium formé, conduirait à l'intermédiaire **4.18**. Le traitement aqueux subséquent fournirait le lactame **3.14**.

¹³² Ganguly, N. C.; Mondal, P. *Synthesis* **2010**, 3705–3709.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

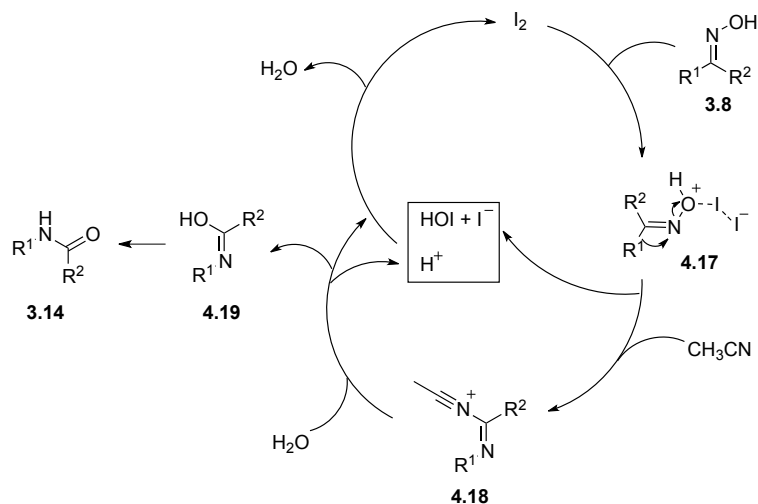


Schéma 4.13 : mécanisme pour le réarrangement de Beckmann avec de l'iode.

Lorsque ces conditions furent appliquées à l'oxime **4.7**, le lactame **1.10** n'a pas été formé. Le produit de départ, accompagné d'un mélange de produits de dégradation, a été détecté en fin de réaction.

C'est également le résultat obtenu lors de l'utilisation de chlorure d'aluminium dans l'acétonitrile anhydre au reflux (Schéma 4.14).¹³³

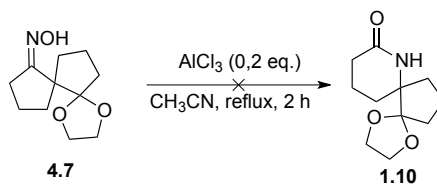


Schéma 4.14 : utilisation d' AlCl_3 pour le réarrangement.

¹³³ Liu, L.-F.; Liu, H.; Pi, H.-J.; Yang, S.; Yao, M.; Du, W.; Deng, W.-P. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 553–560.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Le réarrangement de Beckmann a ensuite été testé en présence de l'anhydride propylphosphonique (T3P **4.20**). Cette méthodologie a été utilisée pour un large éventail de substrats et conduit avec de bons rendements à la formation de l' ϵ -caprolactame (**3.69**) (Schéma 4.15).¹³⁴

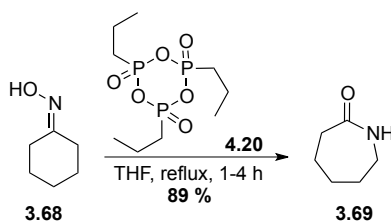


Schéma 4.15 : conditions de Liu.

Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le lactame désiré **1.10** lorsqu'elles furent appliquées à l'oxime **4.7**.

L'éthérate de trifluorure de bore a ensuite été envisagé. La complexation de l'acide de Lewis à l'oxygène de l'oxime induirait le réarrangement de Beckmann de **4.7**. Après une heure à 0°C, un mélange d'oxime **4.7** et du lactame non désiré **4.21** a été obtenu (Schéma 4.16).

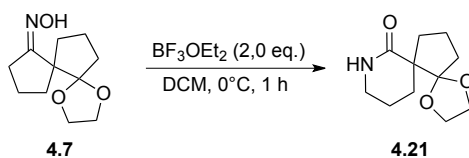


Schéma 4.16 : réarrangement de Beckmann de **4.7** avec du BF_3OEt_2 .

C'est donc l'isomère de l'oxime le moins stable qui réagit dans ces conditions.

¹³⁴ Augustine, J. K.; Kumar, R.; Bombrun, A.; Mandal, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1074–1077.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La réaction a ensuite été effectuée avec du chlorure de nosyle (Schéma 4.17). Le lactame souhaité **1.10** n'a pas été détecté.

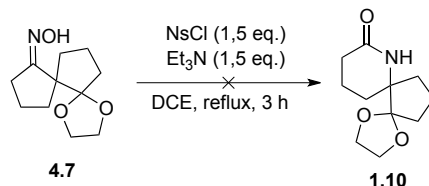


Schéma 4.17 : utilisation de chlorure de nosyle pour le réarrangement.

Durant son mémoire, C. Mathot avait effectué un essai avec du chlorure de tosyle et de la pyridine.³ De faibles quantités de lactame **1.10** avait alors été isolées (rendement < 10%). Il semblerait que l'aromaticité du nosylate et du tosylate ait une grande influence sur le résultat du réarrangement. L'effet inductif capteur supplémentaire du groupement aromatique diminue probablement l'énergie de l'orbitale σ^* de la liaison N–O de manière plus significative que dans le cas du mésylate. Cette interaction, combinée à l'encombrement stérique plus important du noyau aromatique par rapport au substituant méthyle du mésylate, conduirait à une plus grande propension à la fragmentation.

Une tentative a été effectuée avec de l'anhydride triflique (Schéma 4.18). Le lactame **1.10** a pu être formé et isolé mais seulement en trace.

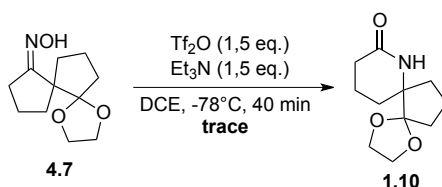


Schéma 4.18 : utilisation de Tf_2O pour le réarrangement.

A ce stade, nous avons voulu vérifier la stéréochimie de l'oxime **4.7**. Pour cela, une analyse par diffraction des rayons X a été réalisée sur des monocristaux obtenus par cristallisation lente dans l'éther. Cette analyse a confirmé que la fonction hydroxyle se situe du côté opposé à la dioxolane encombrée (Figure 4.1).

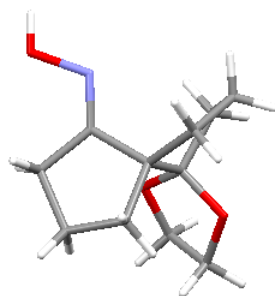


Figure 4.1 : oxime **4.7**.

Il y aurait donc isomérisation de l'oxime dans les conditions acides. Cette épimérisation conduirait à la formation du lactame non désiré **4.21** comme observé avec le complexe chlorure de pivaloyle (**4.8**)/DMF ou avec l'éthérate de trifluorure de bore.

4.2.1 Réarrangement de Schmidt

Un réarrangement de Schmidt de la cétone **1.11** a également été envisagé afin de former directement le lactame **1.10** et donc, de réduire le nombre d'étapes de la synthèse (Schéma 4.19). Tout comme le réarrangement de Beckmann, les conditions classiques de la réaction de Schmidt nécessitent l'utilisation d'acides forts, comme de l'acide sulfurique concentré ou de l'acide trichloroacétique. La source d'azote originale est l'acide

hydrazoïque. Toutefois, des azotures d'alkyles ont également été utilisés.¹³⁵

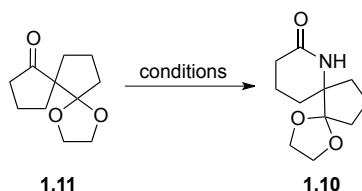


Schéma 4.19 : réarrangement de Schmidt de **1.11**.

Les différentes conditions testées ont malheureusement conduit à la dégradation du produit de départ (Tableau 4.2). Yadav et son équipe ont employé l'azoture de triméthylsilyle en présence de chlorure de fer (III) pour effectuer la réaction sur une série de cétones cycliques.¹³⁶ La cyclohexanone, par exemple, réarrange en le lactame correspondant en seulement 38 minutes avec un rendement de 82 %. Le lactame **1.10** ne fut pas obtenu lorsque ces conditions furent appliquées à la cétone **1.11** (Tableau 4.2, Entrée 1).

Dans la même publication, les auteurs comparent leurs résultats à ceux obtenus en utilisant de l'azoture de sodium comme source d'azote. Par conséquent, ce réactif a été testé mais n'a pas non plus permis d'aboutir au produit désiré **1.10** (Entrée 2).

Il a alors été décidé d'utiliser de l'acide méthylsulfonique (Entrée 3), ce qui a également conduit à la dégradation du produit de départ. Finalement, un acide de Lewis doux a été testé, l'éthérate de trifluorure de bore, à basse température, pour essayer

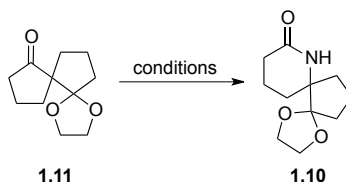
¹³⁵ For reviews see : (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240. (b) Lang, S.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 146–156.

¹³⁶ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Subba Reddy, U. V.; Praneeth, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4742–4745.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

d'empêcher la dégradation (Entrée 4). Cependant, ceci n'a pas changé l'issue de la réaction.

Tableau 4.2 : conditions testées pour le réarrangement de Schmidt de **1.11**.



Entrée	Conditions	Résultat
1	FeCl ₃ (1,2 eq.), TMSN ₃ (1,5 eq.), DCM, ta, 33 h	dégradation
2	FeCl ₃ (1,0 eq.), NaN ₃ (1,5 eq.), DCE, ta, 44 h	dégradation
3	CH ₃ SO ₃ H (1,0 eq.), TMSN ₃ (1,5 eq.), DCM, ta, 18 h	dégradation
4	BF ₃ .Et ₂ O (5,0 eq.), TMSN ₃ (1,5 eq.), DCM, -78 °C -> ta, 19 h	dégradation

Suite à ces résultats peu encourageants, il a été décidé de reprendre les conditions initiales (Schéma 4.8) et de les optimiser.

4.2.2 Optimisation des conditions initiales

Afin d'améliorer le rendement du réarrangement de Beckmann, plusieurs paramètres ont été modifiés.

Dans un premier temps, différents solvants ont été utilisés (Schéma 4.20, Tableau 4.3).

Chapitre 4 : Résultats et discussion

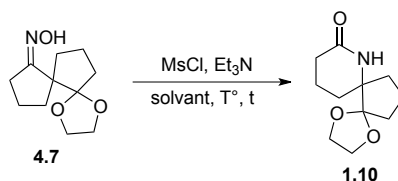
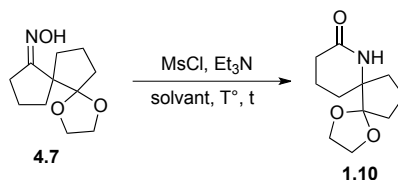


Schéma 4.20 : variation du solvant pour le réarrangement.

Un certain nombre de tentatives ont été réalisées dans le dichlorométhane (Entrées 1 à 3) en modifiant également la température. La réaction procède à température ambiante et au reflux mais avec des rendements inférieurs à ceux obtenus lorsque la réaction est effectuée dans le dichloroéthane. L'acétonitrile a ensuite été employé (Entrée 4). En effet, comme expliqué dans le chapitre 3, ce solvant polaire aprotique est souvent le solvant de choix pour ce réarrangement et il permet, en général, d'obtenir le produit désiré avec de bons rendements. Comme indiqué dans le Tableau 4.3, ce ne fut pas le cas avec notre oxime **4.7**. Le lactame **1.10** a bien été formé mais dans des quantités dérisoires. Dans le cas du toluène et de l'éther (Entrées 5 et 6), le produit recherché **1.10** n'est pas obtenu en fin de réaction mais le substrat n'est pas récupéré non plus. L'analyse du brut réactionnel indique l'apparition d'un produit relativement propre dans lequel la dioxolane est toujours présente. L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton indique l'existence d'un singulet large à 6,40 ppm, ce qui est trop bas pour une oxime et trop haut pour le lactame. Finalement, le dernier essai a été effectué dans l'éthanol (Entrée 7), et a conduit à un mélange de produits dans lequel la dioxolane a disparue.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.3 : essais de réarrangement avec d'autres solvants.



Entrée	Solvant	T°	t	Résultat
1	DCM	0°C	5 h	0 % 4.7 et 1.10
2	DCM	ta	22 h	26 % 1.10
3	DCM	reflux	1 h 30	40 % 1.10
4	CH ₃ CN	reflux	1 h 30	< 10 % 1.10
5	toluène	reflux	1 h	0 % 4.7 et 1.10
6	Et ₂ O	reflux	18 h	0 % 4.7 et 1.10
7	EtOH	reflux	18 h	dégradation

Parmi ces différents solvants testés, le dichloroéthane est bien le plus approprié pour promouvoir le réarrangement de Beckmann de l'oxime **4.7** en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine.

A ce stade, la stabilité de l'oxime **4.7** et du lactame **1.10** a été remise en cause. Ce paramètre a alors été étudié plus en détail. Dans un premier temps, l'oxime **4.7** a été placée au reflux du dichloroéthane en présence de triéthylamine. Il s'est avéré que l'oxime est stable dans ces conditions. Le lactame **1.10** a alors été mis dans les conditions réactionnelles du réarrangement : en présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle au reflux du dichloroéthane. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après seulement dix minutes, des nouveaux spots apparaissent. L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton brut réactionnel a montré l'apparition de nombreux signaux et a confirmé la dégradation du lactame **1.10** dans ces conditions.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Ces résultats signifient donc que certaines précautions doivent être prises lors de la mise en œuvre du réarrangement. Dans un premier temps, la réaction a été testée à température ambiante (Entrée 1, Tableau 4.4). Cependant, à cette température, le réarrangement n'a pas lieu.

Etant donné la dégradation rapide du lactame **1.10** au reflux du dichloroéthane, il a été décidé de le maintenir le moins longtemps possible à cette température. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince et le ballon de la réaction est directement placé dans un bain de glace lorsque toute l'oxime a été consommée.

Une série d'essais ont alors été réalisés dans le dichloroéthane en modifiant le temps de réaction, la température et l'ordre d'ajout des réactifs (Tableau 4.4). La réaction ne s'effectuant pas à température ambiante, et le produit se dégradant au reflux, un essai a été réalisé à 55°C (température du bain) (Entrée 2). Cependant, le produit désiré **1.10** n'est pas formé.

Procéder au reflux du solvant semble donc inévitable pour cette étape ; les essais suivants ont donc été réalisés à cette température. Etant donné que le lactame **1.10** se dégrade dans les conditions réactionnelles utilisées, il a été décidé d'ajouter le chlorure de mésyle une fois la température d'ébullition atteinte. Celui-ci a tout d'abord été ajouté goutte à goutte, en solution dans le dichloroéthane (Entrées 3 à 8). Pour ces six entrées, la concentration de l'oxime **4.7** ainsi que le nombre d'équivalents de triéthylamine et de chlorure de mésyle ont été gardés constants.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.4 : variation de la température, du temps et de l'ordre d'ajout des réactifs.



Entrée	T°	t	Remarque	Résultat
1	ta	24 h	/	4.7
2	55°C	10 min	/	0 %
3 ^a	reflux	5 min	MsCl 0,26 M dans DCE	43 %
4 ^a	reflux	5 min	MsCl 2,6 M dans DCE	48 %
5 ^a	reflux	5 min	MsCl 12,0 M dans DCE	27 %
6 ^a	reflux	5 min	MsCl 13,0 M dans DCE	50 %
7 ^a	reflux	5 min	MsCl 13,0 M dans DCE	41 %
8 ^a	reflux	10 min	MsCl 13,0 M dans DCE	41 %
9 ^b	reflux	10 min	4.7 0,03 M dans DCE	49 %
10 ^b	reflux	10 min	4.7 0,03 M dans DCE	34 %
11 ^b	reflux	7 min	4.7 0,03 M dans DCE	41 %
12 ^b	reflux	5 min	4.7 0,03 M dans DCE	54 %
13 ^b	reflux	5 min	4.7 0,10 M dans DCE	50 %
14 ^b	reflux	2 min	4.7 0,03 M dans DCE	55 %

a : le milieu réactionnel est porté au reflux avant l'ajout goutte à goutte du chlorure de mésyle en solution. b : chlorure de mésyle ajouté pur en une fois lorsque le reflux est atteint.

Une solution de chlorure de mésyle 0,3 M a initialement été utilisée. Le produit **1.10** a été isolé avec un rendement de 43 % (Entrée 3). Des solutions plus concentrées ont ensuite été employées. Pour une concentration de 2,6 M (Entrée 4), le rendement augmente légèrement (48 %). Puis, une solution 12 M a été testée et le résultat est nettement moins bon (Entrée 5). Un essai avec une solution 13 M a permis d'obtenir 50 % du lactame **1.10** (Entrée 6). Cependant, il est important de noter les problèmes de reproductibilité rencontrés. En effet, si l'on compare

Chapitre 4 : Résultats et discussion

les Entrées 6 et 7 pour lesquelles exactement les mêmes conditions ont été appliquées, le rendement varie d'environ 10 %. On pourrait penser qu'à cette échelle de temps, et suite à la dégradation du lactame dans ces conditions, quelques minutes de plus ou de moins au reflux pourraient faire la différence. Pourtant, les Entrées 7 et 8 ne corroborent pas cette hypothèse, puisque le même rendement a été obtenu. Il est important de noter que les conditions reprises au Tableau 4.4 ont été réalisées plusieurs fois et qu'une variation du rendement est souvent observée.

Puisque le lactame **1.10** se dégrade dans les conditions utilisées pour sa formation, les tests suivants ont été réalisés en additionnant le chlorure de mésyle pur en une fois (Entrées 9 à 14). A nouveaux, de fortes variations de rendement sont apparues. Pour les Entrées 9 et 10, une différence de 15 % a été notée ! Il est de 41 % lorsque le temps de réaction est diminué de trois minutes (Entrée 11). En continuant à diminuer le temps de réaction à cinq minutes (Entrée 12), 54 % du lactame **1.10** a été isolé, puis à deux minutes (Entrée 14), il a été constaté que le résultat restait similaire. Finalement, la réaction a été effectuée dans un milieu plus concentré (0,1 M au lieu de 0,03 M, Entrée 13), mais la différence de rendement n'est, à nouveau, pas significative. Comme pour les essais 3 à 8, les conditions 9 à 14 ont été répétées plusieurs fois et il semblerait également que le rendement ne soit pas constant.

Ces différentes tentatives n'ont pas permis d'améliorer le résultat obtenu par C. Mathot bien qu'ils s'en rapprochent. La reproductibilité est un problème important. En effet, plusieurs paramètres peuvent entrer en jeu. La vitesse d'ajout du chlorure de mésyle peut varier légèrement d'une fois à l'autre. Le lot d'oxime **4.7** de départ varie, mais ce composé est obtenu très proprement en fin de réaction et une purification sur colonne de silice est effectuée à chaque fois afin d'éviter la présence de traces

Chapitre 4 : Résultats et discussion

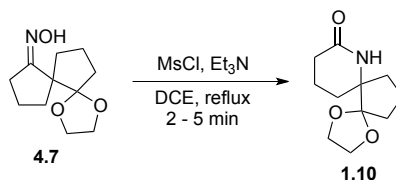
éventuelles d'impuretés. La triéthylamine est distillée sur hydruure de calcium avant chaque manipulation. Par contre, bien que le chlorure de mésyle ait été distillé pour éliminer des impuretés, il n'est pas utilisé anhydre pour la réaction, ni distillé juste avant. Il faut également noter la présence éventuelle d'acide chlorhydrique dans le chlorure de mésyle, sans oublier le dégagement gazeux et l'augmentation de température observés lors de l'addition du chlorure de mésyle dans le milieu réactionnel au reflux. La présence d'acide pourrait conduire à l'isomérisation de l'oxime vers sa forme la moins stable. Il a été postulé précédemment, qu'en milieu acide, l'oxime **4.7** isomériserait pour former l'isomère le moins stable possédant le groupement hydroxyle du côté de la dioxolane. Cette répulsion stérique lui conférerait une plus grande tendance à fragmenter plutôt qu'à effectuer le réarrangement.

Finalement, un dernier paramètre qu'il nous restait à étudier afin d'être complet, est l'influence du nombre d'équivalents de chlorure de mésyle et de triéthylamine. En partant des 1,5 équivalents utilisés par C. Mathot, des tests ont été effectués en diminuant cette quantité (Tableau 4.5). Pour le reste, la réaction a toujours été réalisée au reflux du dichloroéthane pour une durée de deux à cinq minutes.

Lorsqu'un équivalent des réactifs est utilisé, le rendement chute à 28 % (Entrée 1). Des quantités supérieures ont été employées pour les essais suivants. De très légères variations de concentration en oxime ont été réalisées. Les conditions des Entrées 2 et 3 ont été répétées entre cinq et dix fois. Bien que le rendement était généralement de 45 % minimum, des variations ont été observées. Nous avons voulu tester l'utilisation d'un excès de triéthylamine (Entrées 4 et 5) qui pourrait neutraliser l'acide chlorhydrique éventuellement présent. Toutefois, aucune amélioration n'est observée.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.5 : variation du nombre d'équivalents de Et₃N et MsCl.



Entrée	Eq. Et ₃ N	Eq. MsCl	mol/L	Résultat
1	1,0	1,0	0,03	28 %
2	1,2	1,2	0,03	31 – 54 %
3	1,2	1,2	0,04	32 - 45 %
4	1,4	1,0	0,03	28 %
5	1,2	1,0	0,03	49 %
6 ^a	1,2	1,2	0,08	24 %
7 ^b	1,2	1,2	0,04	32 %

a et b : réactions réalisées sur plus grande quantité que d'habitude a : 5,9 g; 28 mmol, b : 6,5 g; 31 mmol plutôt que ≈2,5 g; ≈12 mmol d'oxime **4.7**.

Finalement, pour les deux dernières entrées du Tableau 4.5, la réaction a été réalisée sur plus grande quantité que précédemment. Dans les deux cas, le rendement a fortement diminué. Cependant, étant donné les variations obtenues pour des mêmes conditions, deux essais sur grande échelle ne sont peut être pas suffisants pour en tirer des conclusions valides.

Nous avons alors décidés d'étudier l'influence de la quantité d'oxime **4.7** utilisée sur le résultat de la transformation, et ce, en répétant plusieurs fois la réaction sur les mêmes quantités. A nouveau, le résultat varie pour une même quantité de produits. D'après ces observations, il est donc difficile de dégager une tendance générale de l'influence de la quantité d'oxime **4.7** engagée.

Enfin, la méthode de purification du brut réactionnel a été étudiée. Initialement, une purification par chromatographie sur gel de

Chapitre 4 : Résultats et discussion

silice était réalisée. Un grand nombre de taches sont présentes sur la chromatographie sur couche mince. Isoler le lactame **1.10** proprement n'est donc pas évident bien qu'un certain nombre de conditions d'élution aient été testées. Les conditions finalement utilisées permettent néanmoins de perdre un minimum de produit dans la fraction précédant et suivant celle du lactame pure. En effet, en utilisant d'abord du dichlorométhane pur, tous les produits moins polaires que le lactame **1.10** éluent facilement tandis que le lactame migre très peu. Il faut ensuite utiliser un éluant nettement plus polaire (DCM/*i*PrOH 9:1) pour décrocher le lactame **1.10** de la silice. L'acidité de la silice peut également jouer un rôle et peut-être dégrader le produit **1.10**. Afin de faciliter l'étape de purification, des précipitations et cristallisations ont été envisagées. En fin de réaction, un mélange brun pâteux est obtenu, or, le lactame **1.10** est un solide. Plusieurs tentatives ont donc été effectuées afin de trouver un solvant dans lequel le composé **1.10** précipiterait à température ambiante ou à basse température (0°C et -78°C). Malheureusement, aucun des solvants testés n'a conduit à un résultat positif (Et₂O, hexane, pentane, acétate d'éthyle).

Les nombreuses tentatives et modifications de conditions réactionnelles n'ont donc pas permis d'améliorer le rendement de manière significative. Ce sont donc les conditions initialement développées par C. Mathot qui ont été utilisées par la suite. Mais en effectuant l'addition du chlorure de mésyle au reflux et avec un temps de réaction de cinq minutes. Ceci permet d'obtenir le lactame **1.10** avec un rendement reproductible de 50 à 55 %.

D'après la littérature, des difficultés pouvaient être attendues pour ce réarrangement de Beckmann. En effet, l'oxime **4.7** présente plusieurs caractéristiques qui n'en font pas un substrat de choix pour cette transformation. Tout d'abord, la réaction sur des oximes cycliques à cinq carbones n'est pas aisée. Ensuite, la

présence d'un centre quaternaire en alpha de l'oxime à tendance à favoriser la fragmentation. Il faut encore ajouter à cela la présence d'une dioxolane fortement encombrée. De plus, il est également probable que l'oxime **4.7** isomérise dans certaines conditions en sa forme thermodynamiquement défavorisée, encourageant ainsi la fragmentation. Enfin, il a été montré que le lactame **1.10** se dégrade facilement dans les conditions réactionnelles qui ont pourtant prouvées être, jusqu'à présent, les plus efficaces pour conduire à sa formation.

A notre connaissance, il existe peu d'exemples de réarrangement de Beckmann sur des oximes possédant un centre spirannique en alpha. Ceci est probablement lié à leur tendance à fragmenter dans les conditions de réarrangement.¹³⁷

4.3 Allylation du lactame **1.10**

Le prochain intermédiaire rencontré dans le Schéma rétro-synthétique 4.1 est l'aldéhyde **1.8**. Pour l'obtenir, une allylation du lactame **1.10** a été envisagée (Schéma 4.21). L'oxydation de **4.22** conduirait au composé **1.8**.

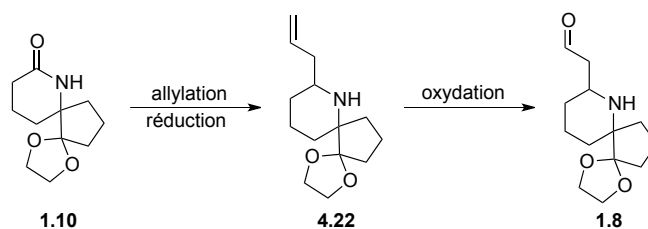


Schéma 4.21 : formation de **1.8** au départ de **1.10**.

La formation de l'intermédiaire **4.22** au départ du lactame **1.10** sera réalisée en deux étapes. Deux possibilités existent. Le lactame

¹³⁷ (a) Conley, R. T.; Anis, M. C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1961–1964. (b) Hill, R. K.; Conley, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 645–652.

1.10 peut d'abord être réduit en l'imine **4.23**, qui sera ensuite allylée (Schéma 4.22, Voie A). Il est également possible d'effectuer l'allylation dans un premier temps, puis la réduction de l'imine **4.24** ensuite (Schéma 4.22, Voie B).

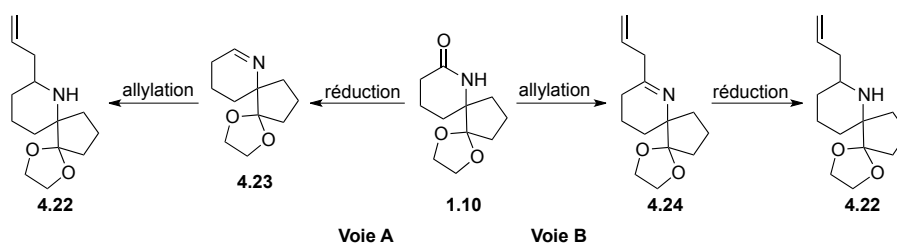


Schéma 4.22 : voies envisageables pour la formation de l'amine **4.22**.

Afin de déterminer quelle était la voie à suivre, des analyses par diffraction de rayons X du lactame **1.10** ont été réalisées. Grâce à cette étude, la structure tridimensionnelle du substrat **1.10** a pu être déterminée et le chemin à emprunter, afin de respecter la stéréochimie de l'halichlorine, identifié. En effet, le carbone portant la dioxolane étant en position pseudo-équatoriale (Figure 4.2), il a été possible de prédire la stéréochimie relative du produit obtenu en suivant l'un ou l'autre des chemins réactionnels proposés.

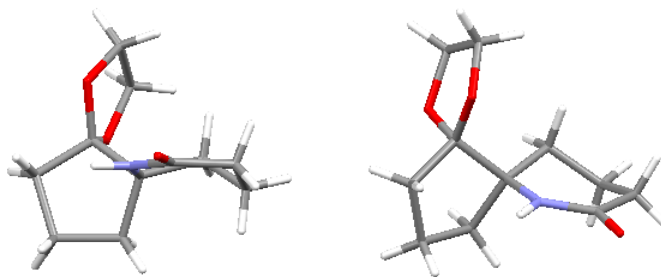


Figure 4.2 : lactame **1.10**.

Le lactame **1.10** devra d'abord être activé, sous forme de chlorure d'imidoyl par exemple (Schéma 4.23). Si la réduction est effectuée dans un premier temps (Schéma 4.23, Voie A), l'addition

d'hydrure devrait conduire à l'imine **4.23** sur laquelle l'allylation aurait lieu.

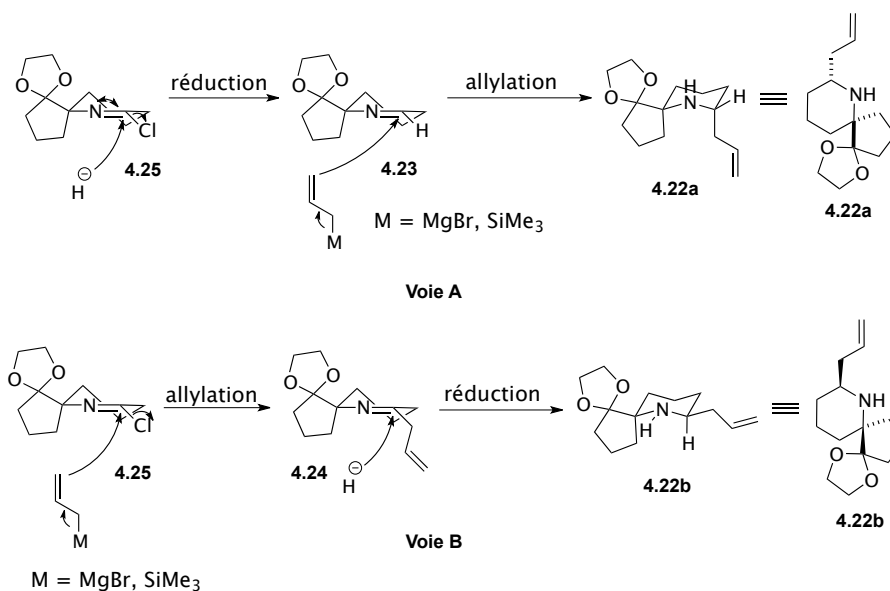


Schéma 4.23 : stéréochimie relative obtenue pour le composé **4.22** en fonction de l'ordre des réactions.

L'addition du groupement allylant s'effectuerait sur la face alpha (règle de Fürst-Plattner), conduisant ainsi à un état de transition de conformation chaise. Suite à cela, il y aurait basculement de la liaison C-H et le composé **4.22a** serait obtenu. Cependant, la stéréochimie relative de celui-ci n'est pas en accord avec celle de l'halichlorine. En effet, pour respecter la stéréochimie du produit naturel **1.1**, le carbone portant la dioxolane et celui de la chaîne insaturée doivent être *syn*.

Si l'allylation a lieu avant la réduction, le composé **4.22b**, possédant la stéréochimie relative visée, sera obtenu (Schéma 4.23, voie B).

4.3.1 Activation du lactame par formation de chlorure d'imidoyle

Comme expliqué précédemment, le lactame doit d'abord être activé avant d'effectuer l'allylation. Pour cela, la formation du chlorure d'imidoyle correspondant **4.25** a été envisagée.

Dans un premier temps, plusieurs essais ont été réalisés au départ de l'oxime **4.7**. En effet, la formation de chlorure d'imidoyle au départ d'une oxime était connue.¹³⁸ Pour commencer, seule la formation de l'intermédiaire chloré **4.25** a été regardée afin de confirmer son obtention avant l'addition de l'agent allylant. Pour cela, du pentachlorure de phosphore a été utilisé en présence de pyridine dans du benzène à basse température (Schéma 4.24). Après quinze minutes de réaction, toute l'oxime a été consommée. Le mélange obtenu en fin de réaction n'a pas permis de confirmer la génération du chlorure d'imidoyle et le lactame **1.10** n'a pas été formé.

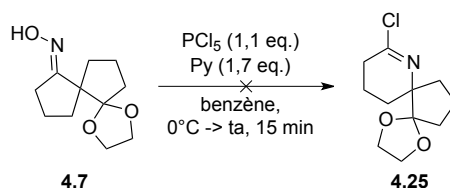


Schéma 4.24 : essais de formation de **4.25** au départ de **4.7**.

Etant donnée la difficulté de confirmer la présence de **4.25** suite au mélange complexe obtenu et l'impossibilité de séparer les différents produits liée à l'instabilité des chlorures d'imidoyle sur silice, il a été décidé de tenter l'allylation directement. Dans ce but, l'allyltriméthylsilane a été utilisé et la réaction a été testée dans du benzène et du dichlorométhane (Schéma 4.25). Avant l'ajout du réactif silylé, une partie du milieu réactionnel a été prélevée et

¹³⁸ Zielinski, W.; Mazik, M. *Heterocycles* **1993**, 36, 1521–1528.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

traitée avec de l'eau afin de former le lactame **1.10** pour confirmer la formation du chlorure d'imidoyle **4.25**. Ces deux tentatives n'ont malheureusement pas permis de former le produit désiré **4.24**.

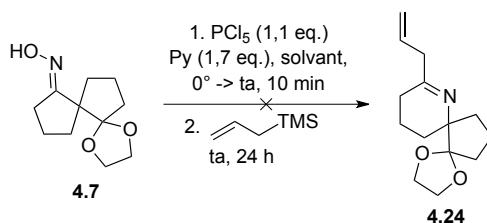


Schéma 4.25 : essai de formation de **4.24**.

Dans le cas de l'essai dans le benzène, c'est le lactame **1.10** qui fut isolé après l'addition du composé silylé. Par contre, lorsque la réaction est tentée dans le dichlorométhane, le composé **1.10** n'est pas observé en fin de réaction. Aucune évolution n'est notée par chromatographie sur couche mince après l'addition du composé allylant. L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton indique la disparition de la dioxolane.

Suite à cela, le lactame **1.10** a été utilisé comme produit de départ pour l'allylation sans essayer d'isoler le chlorure d'imidoyle. Les conditions précédentes ont été appliquées mais le composé **1.10** a été retrouvé en fin de réaction (Schéma 4.26).

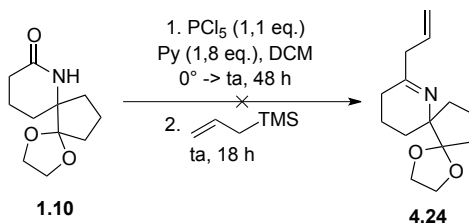


Schéma 4.26 : essais de formation de **4.24** au départ de **1.10**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Du chlorure d'oxalyle en présence de pyridine a alors été utilisé comme réactif pour former le chlorure d'imidoyle.¹³⁹ La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Vingt cinq minutes après l'ajout du chlorure d'oxalyle, le lactame **1.10** a été consommé entièrement. L'allyltriméthylsilane est alors additionné et la réaction laissée revenir à température ambiante. Très peu d'évolution est observée lors du suivi par chromatographie sur couche mince. Après vingt quatre heures, la réaction est neutralisée. L'analyse par résonance magnétique nucléaire du brut réactionnel indique la présence du lactame **1.10** et d'un autre composé dont la structure n'a pu être élucidée mais qui ne correspond pas au produit souhaité **4.24** (Schéma 4.27). Cependant, en se basant sur le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, il semblerait que l'allylation n'ait jamais eu lieu étant donnée que peu d'évolution a été observée après l'ajout du réactif silylé.

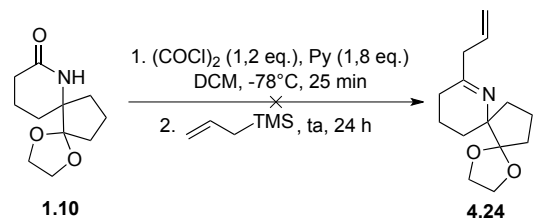


Schéma 4.27 : utilisation de chlorure d'oxalyle.

Ces conditions ont été légèrement modifiées pour la prochaine tentative. De l'éthérate de trifluorure de bore a été ajouté en même temps que l'agent d'allylation afin de faciliter la seconde étape. Malheureusement, le même résultat que précédemment a été obtenu : un mélange du lactame **1.10** et d'un second produit non identifié (Schéma 4.28).

¹³⁹ Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3127–3129.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

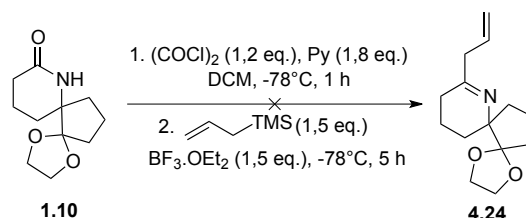


Schéma 4.28 : utilisation de BF₃.OEt₂ pour l'allylation.

Suite à ces résultats infructueux et au mélange de produits obtenu, une autre approche a été choisie pour former l'imine **4.24**.

4.3.2 Activation du lactame par l'anhydride triflique

Charette et son équipe ont développé une méthode de formation d'imine par addition d'organométalliques sur des amides secondaires.¹⁴⁰ Ils utilisent de l'anhydride triflique pour former un intermédiaire fortement électrophile **4.27** *in situ* au départ d'une amide secondaire **4.26** (Schéma 4.29). L'addition d'un réactif de Grignard, suivie d'un traitement aqueux basique, conduit ensuite à l'imine **4.28**.

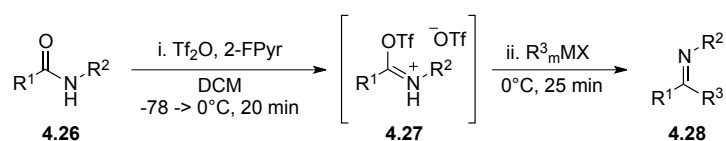


Schéma 4.29 : méthode de Charette pour la formation d'imine.

Avant d'appliquer ces conditions au lactame **1.10**, elles ont d'abord été étudiées sur la 2-pipéridone (**4.16**) (Schéma 4.30). Deux bases ont été comparées : la 2-fluoropyridine (utilisée par Charette) et la 2,4,6-collidine.

¹⁴⁰ Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228–234.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

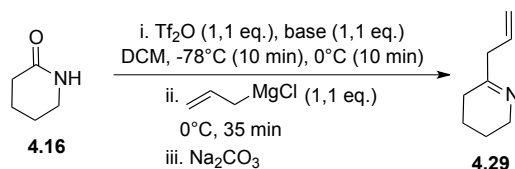


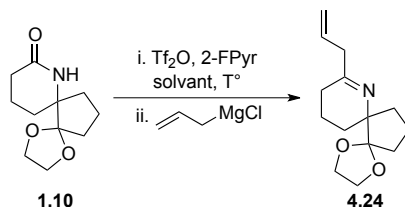
Schéma 4.30 : application des conditions de Charette à la 2-pipéridone.

Les deux essais ont conduit au même résultat. La comparaison des analyses par résonance magnétique nucléaire des bruts réactionnels montre la disparition de l'amide. Les deux spectres sont très semblables mais la réaction semble plus propre avec la 2-fluoropyridine. Dans les deux cas, des signaux sont présents dans la zone correspondant aux protons de la double liaison.

Ces conditions ont donc été appliquées au lactame **1.10** en utilisant la 2-fluoropyridine (Tableau 4.6). La température était toujours de -78°C pour débiter, puis le milieu réactionnel a été chauffé à 0 ou -40°C (Tableau 4.6). Dans un premier temps, 1,1 équivalents d'allyl Grignard ont été utilisés (Entrée 1). Un mélange de produits est obtenu dont le lactame **1.10**. Des signaux pouvant correspondre au groupement allyle sont observés par analyse de résonance magnétique nucléaire du proton. Cependant, le rapport des intégrales n'est pas respecté. Afin de déterminer si le produit désiré a bien été formé, le mélange réactionnel est réduit en présence d'hydru de diisobutylaluminium. L'analyse par spectrométrie de masse du mélange a conduit à trois produits (Figure 4.3). L'amine **4.30** qui proviendrait de la réduction du lactame **1.10** et deux autres amines : **4.31**, majoritaire, issue de la double allylation de **1.10** et **4.22** minoritaire.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.6 : application des conditions de Charette au lactame **1.10**.



Entrée	Solvant	Catalyseur	Eq. Grignard	T° (°C)	Résultat
1	DCM	/	1,1	0	1.10 + 4.30 + 4.31
2	DCM	/	2	0	4.31
3 ^a	DCM	/	2	0	4.31
4	DCM	/	1,1	-40	1.10 + 4.31
5	THF	Fe(acac) ₃	1,1	-40	dégradation
6	THF	Ni(acac) ₂	1,1	-40	dégradation
7	THF	/	1,1	-40	1.10 + 4.31
8 ^b	THF	/	1,1	-40	1.10 + 4.31

a : utilisation de 2,4,6-collidine. b : utilisation de DTBMP.

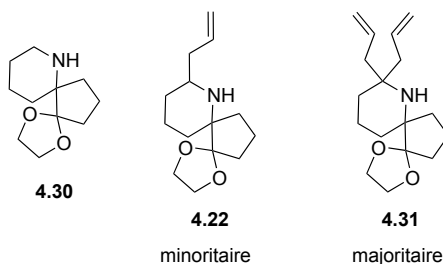


Figure 4.3 : composés obtenus après réduction du premier essai d'allylation.

Afin de déterminer s'il était possible d'obtenir une conversion complète du lactame **1.10**, deux équivalents de produit d'allylation ont été utilisés (Entrée 2). Dans ces conditions, ou en utilisant de la 2,4,6-collidine à la place de l'amine fluorée (Entrée 3), seul le produit de bis-allylation est formé. Il a alors été décidé

Chapitre 4 : Résultats et discussion

de répéter la réaction avec 1,1 équivalents d'allyl Grignard, mais à -40°C afin d'éviter une double addition (Entrée 4). Cependant, cela n'a pas changé l'issue de la réaction.

L'emploi de catalyseur a alors été envisagé. Un catalyseur au fer (Entrée 5) et l'autre au nickel (Entrée 6) ont été testés dans le tétrahydrofurane. L'utilisation de 1,1 équivalents d'organométallique n'a pas changé non plus le résultat. Une dernière tentative a été effectuée en utilisant de la di-*tert*-butylméthylpyridine mais en vain (Entrée 8).

Suite à cela nous avons voulu vérifier l'obtention et la stabilité du triflate d'énol intermédiaire. Dans ce but, sa formation a été suivie par résonance magnétique nucléaire du proton et ensuite la température augmentée petit à petit pour tester sa stabilité (Figure 4.4). Un premier spectre du mélange de lactame **1.10** et de 2-fluoropyridine a été relevé à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C et l'anhydride triflique est additionné (spectre 2). La température est remontée à -70°C pour la troisième analyse puis de 10°C en 10°C pour chaque relevé. Le signal du proton du NH (6,18 ppm) disparaît dès l'addition de l'anhydride triflique. De même, les signaux des protons de la base sont légèrement déplacés après l'addition, ce qui laisse penser qu'elle est alors protonnée. Pour une température supérieure à -40°C, des signaux supplémentaires apparaissent et suggèrent la dégradation du composé intermédiaire triflé.

Cependant, comme le montre les résultats du Tableau 4.6 (Entrées 1 à 4), la dégradation est relativement lente. En effet, pour ces quatre tentatives, la température avait été montée à 0°C pendant dix minutes avant l'addition de l'organométallique et l'allylation a, malgré cela, fonctionné.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

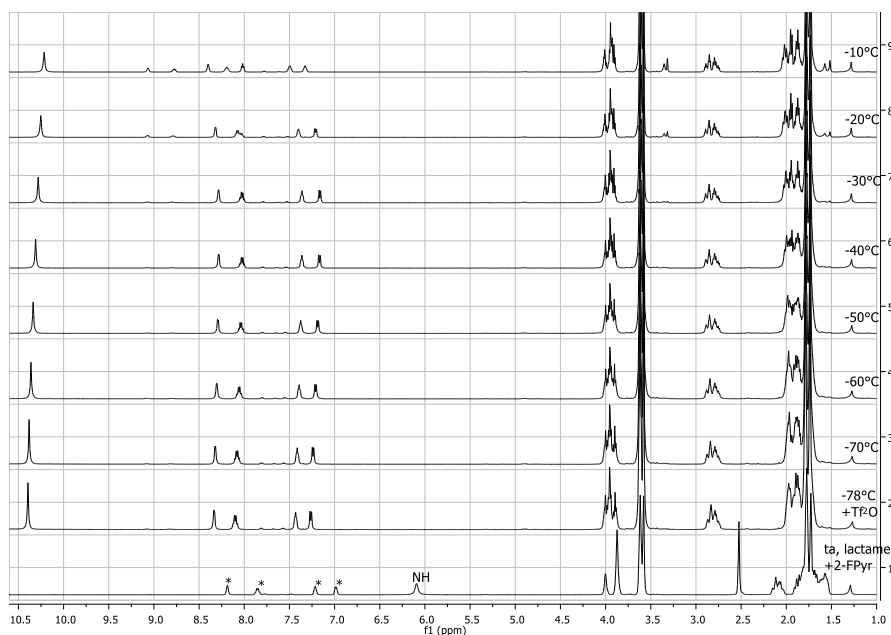


Figure 4.4 : étude de la stabilité du triflate d'énol intermédiaire dans le THF deutéré.

Il semblerait donc que ces conditions ne soient pas idéales pour effectuer l'allylation du lactame **1.10**. L'utilisation de 1,1 équivalents conduisant à un mélange de produit de départ **1.10**, de produit désiré **4.24** et de produit de bis-allylation **4.31**.

A nouveau, une autre méthode a été envisagée.

4.3.3 Activation du lactame par le sel de Meerwein

L'utilisation du sel de Meerwein pour l'activation d'amine est connue depuis de nombreuses années.¹⁴¹ Un inconvénient de ce sel est sa stabilité. En effet, il doit être synthétisé peu de temps avant son utilisation et doit impérativement éviter tout contact avec l'humidité de l'air pendant et après sa synthèse. C'est

¹⁴¹ Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4096–4099.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

pourquoi, son utilisation n'a pas été envisagée dans un premier temps.

La formation du sel est relativement simple et implique la réaction de l'épichlorhydrine (**4.32**) avec de l'éthérate de trifluorure de bore dans l'éther (Schéma 4.31). Ce procédé permet d'obtenir le sel de Meerwein (**4.33**) très proprement. Il est alors conservé au congélateur sous argon.

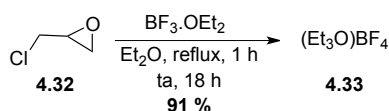


Schéma 4.31 : formation du sel de Meerwein.

Une fois le sel **4.33** obtenu, plusieurs essais ont été réalisés pour activer le lactame **1.10** (Schéma 4.32).

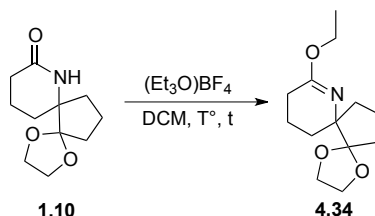


Schéma 4.32 : utilisation de $(\text{Et}_3\text{O})\text{BF}_4$ pour l'activation de **1.10**.

Le lactame **1.10** est dissout dans du dichlorométhane, puis le sel de Meerwein, en solution dans du CH_2Cl_2 , est ajouté goutte à goutte. Le nombre d'équivalents de réactif **4.33**, la molarité, la température et le temps de réaction ont été modifiés (Tableau 4.7). Le premier essai (Entrée 1) a été réalisé avec 2,1 équivalents de **4.33** à température ambiante. L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton du brut réactionnel a montré la dégradation du lactame **1.10**. Pour la suite, il a donc été décidé d'effectuer la réaction à basse température et le temps de réaction

Chapitre 4 : Résultats et discussion

a été diminué également (Entrées 2 et 3). L'analyse en fin de réaction indique la présence d'un mélange de lactame **1.10** et de produit voulu **4.34**, ce qui a été confirmé par l'analyse par spectrométrie de masse. Une séparation par chromatographie sur gel de silice a alors été effectuée mais a conduit à la dégradation du produit. La concentration du milieu réactionnel et le nombre d'équivalents de sel de Meerwein ont alors été augmentés pour essayer d'obtenir une conversion complète du lactame **1.10**. Le même mélange que pour l'Entrée 2 est obtenu et la purification a également conduit à la dégradation du composé **4.34**.

Tableau 4.7 : essais d'activation de **1.10** avec le sel de Meerwein (**4.33**).

Entrée	mol/L	Eq. (Et ₃ O)BF ₄	T°	t (h)	Résultat
1	0,09	2,1	ta	44	dégradation
2	0,09	1,6	-78°C -> ta	4	dégradation sur silice
3	0,3	2,0	-78°C -> ta	4	dégradation sur silice

Parallèlement, un chemin de synthèse alternatif vers l'aldéhyde **1.8** a été envisagé. Les premiers résultats étant fortement encourageants, l'allylation du lactame **1.10** a été abandonnée.

4.4 Nouvelle voie de synthèse vers l'aldéhyde **1.8**.

La nouvelle stratégie consiste à former le thiolactame **4.35** au départ du lactame **1.10**. Une contraction de sulfure d'Eschenmoser du composé soufré **4.35** conduirait à l'énaminoester **4.36** qui, par réductions successives de la double liaison et de l'ester, serait transformé en l'aldéhyde **1.8** (Schéma 4.33).

Chapitre 4 : Résultats et discussion

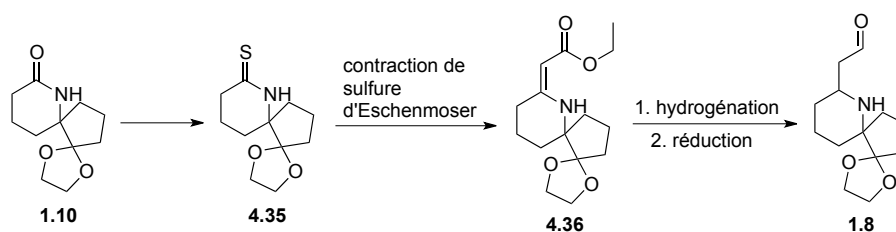


Schéma 4.33 : nouvelle stratégie vers l'aldéhyde **1.8**.

4.4.1 Formation du thioamide **4.35**

Il est possible de former des thioamides directement par réarrangement d'oximes. En 2012, Weidong publie la transformation de diverses oximes via l'utilisation de pentasulfure de phosphore.¹⁴² La majorité des oximes étudiées contiennent des groupements aromatiques, mais quelques exemples d'oximes cycliques ont été décrits. Le mécanisme proposé est repris au Schéma 4.34. L'addition du pentasulfure de phosphore sur l'oxime **3.8** conduit à l'ester activé **4.37**. Le réarrangement de Beckmann de ce dernier fournit le carbocation **4.38** et l'anion **4.39**. L'attaque nucléophile de celui-ci permet la formation du thioamide **4.40** et de l'oxyde de soufre phosphoré **4.41** qui réagit également avec l'oxime **3.8** pour conduire à **4.40**.

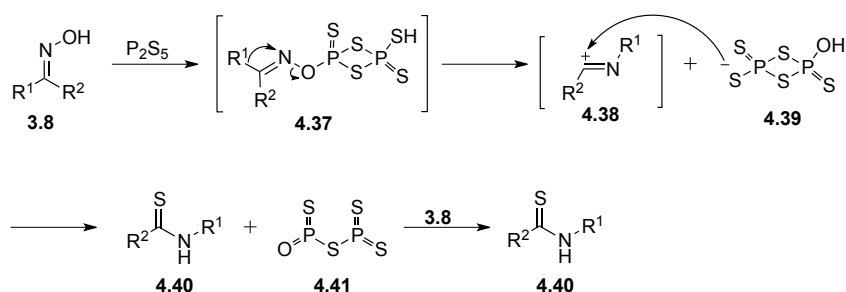


Schéma 4.34 : mécanisme pour la formation de thioamides au départ d'oximes avec du P_2S_5 .

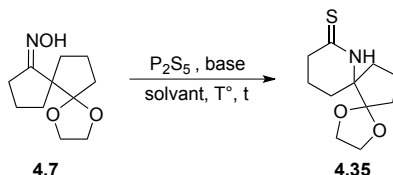
¹⁴² Jiangsheng, L.; Chao, C.; Xinrui, Z.; Zhiwei, L.; Feifei, C.; Yuan, X.; Weidong, L. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1687–1689.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Plusieurs tentatives ont été effectuées pour réaliser ce réarrangement de « *thio-Beckmann* » (Tableau 4.8). Dans un premier temps (Entrée 1), 1,1 équivalents d'agent de thionation ont été utilisés. Après vingt minutes au reflux du benzène, peu de produit a été formé et un peu de lactame **1.10** est également présent. Beaucoup de produits de dégradation sont générés. Etant donné que dans le cas du réarrangement de Beckmann de **4.7** avec du chlorure de mésyle, la transformation de **4.7** en lactame **1.10** fonctionne mieux dans le dichloroéthane, ce solvant a été utilisé (Entrée 2). La réaction a été laissée au reflux pendant une heure. Le lactame n'est pas retrouvé dans le brut réactionnel, mais le rendement n'est guère meilleur et beaucoup de sous produits étaient présents. La réaction a été répétée dans le dioxane (Entrée 3) sans obtenir de résultat plus satisfaisant tout comme dans le toluène et le tétrahydrofurane (Entrées 4 et 5) en diminuant le temps de réaction de moitié. Pour l'Entrée 4, le nombre d'équivalents a été diminué à 0,5 et du lactame **1.10** a été isolé en plus de **4.35** en fin de réaction. Suite à l'obtention de produits de dégradation, il a été décidé d'utiliser une base comme tampon dans le milieu réactionnel. Plusieurs amines ont été testées. Dans un premier temps, la triéthylamine et la 2,4,6-collidine ont été choisies (Entrées 6 et 7). Il a fallu 1,5 équivalents de pentasulfure de phosphore pour que l'entièreté de l'oxime soit consommée. Comme pour les expériences précédentes, peu de produit désiré **4.35** est formé et il y a toujours des produits de dégradation qui sont présents. Afin d'essayer de diminuer la formation de produits secondaire, le nombre d'équivalents de réactif soufré a été diminué à 0,5 et deux solvants ont été étudiés (Entrées 8 et 9). Le lactame **1.10** n'est pas présent mais il y a toujours autant de dégradation et aussi peu de thiolactame **4.35**. Finalement, le dernier essai en présence d'une base impliquait la di-*tert*-butylméthylpyridine dans le benzène (Entrée 10). A nouveau le même mélange est obtenu avec du lactame **1.10**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.8 : essais de formation du thiolactame **4.35** au départ de l'oxime **4.7**.



Entrée	Eq. P_2S_5	Solvant	Base (1,2 eq.)	T°	t (min)	Résultat
1	1,1	benzène	/	reflux	20	< 10 %
2	1,1	DCE	/	reflux	60	< 10 %
3	1,1	1,4-dioxane	/	reflux	60	< 10 %
4	0,5	toluène	/	reflux	30	< 10 %
5	1,0	THF	/	reflux	30	< 10 %
6	1,5	benzène	Et_3N	reflux	30	< 10 %
7	1,5	benzène	2,4,6-collidine	reflux	30	< 10 %
8	0,5	benzène	2,4,6-collidine	reflux	30	< 10 %
9	0,5	DCE	2,4,6-collidine	reflux	30	< 10 %
10	1,0	benzène	DTBMP	reflux	20	< 10 %
11	1,0	benzène	/	ta	6 j	0 %

Enfin, la réaction a été réalisée à température ambiante (Entrée 11). Après trente heures, il restait encore de l'oxime **4.7**, 0,5 équivalents de pentasulfure de phosphore supplémentaires ont donc été ajoutés. Ni le lactame **1.10**, ni le thioamide **4.35** n'ont été formés.

Un essai a ensuite été effectué avec le réactif de Lawesson **4.42** (Schéma 4.35). Après trois jours d'agitation à température ambiante, très peu d'oxime a réagi. Le milieu réactionnel est donc porté au reflux afin de déterminer si la réaction peut fonctionner

avec le composé **4.42**. En fin de réaction, le thiolactame **4.35** n'a pas été formé et le produit de départ s'est dégradé.

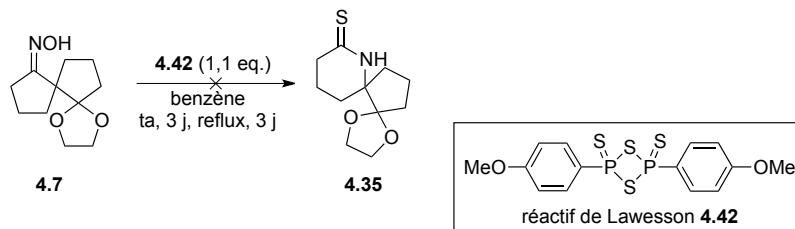


Schéma 4.35 : utilisation du réactif de Lawesson pour la formation du thioamide **4.35**.

La possibilité de former directement l'intermédiaire **4.35** au départ de l'oxime **4.7** a été abandonnée et nos efforts ont été focalisés sur la transformation du lactame **1.10**. Le réactif de Lawesson **4.42** a d'abord été utilisé (Schéma 4.36).⁷³ La réaction est complète en une heure au reflux du toluène. La purification du brut réactionnel sur gel de silice est, par contre, difficile. En effet, le composé **4.35** n'a pu être isolé proprement suite à la présence des produits secondaires dérivant du réactif de Lawesson **4.42**.

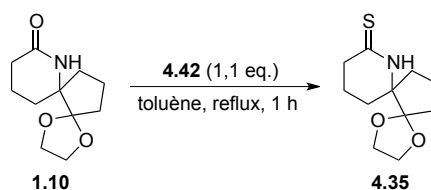


Schéma 4.36 : synthèse du thiolactame avec **4.42**.

Le pentasulfure de phosphore a alors été utilisé dans le toluène (Schéma 4.37).¹⁴³ Le nombre d'équivalents ainsi que la température et le temps de réaction ont été variés (Tableau 4.9).

¹⁴³ Pinnick, H. W.; Chang, Y.-H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4662–4663.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

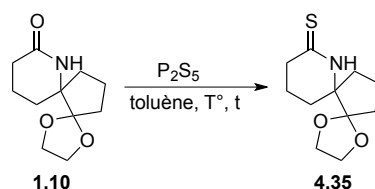


Schéma 4.37 : synthèse du thiolactame **4.35** avec du P_2S_5 .

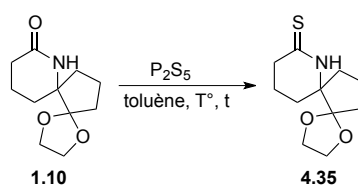
Pour le premier essai, en reprenant les conditions décrites par Pinnick, 0,25 équivalents de pentasulfure de phosphore ont été utilisés (Entrée 1). En effet, en se basant sur le mécanisme, cette quantité devrait être suffisante pour observer la conversion complète du lactame. Dans notre cas, la réaction procède avec un rendement de 48 % et la conversion du composé de départ **1.10** n'est pas complète. Le nombre d'équivalents a alors été augmenté pour les tentatives suivantes à 0,4 équivalents (Entrées 2 à 5). La manipulation est d'abord réalisée à température ambiante pendant deux heures (Entrée 2). La réaction se produit et 28 % du composé **4.35** sont isolés. Pour l'essai suivant, le milieu réactionnel est d'abord maintenu à température ambiante pendant une heure avant d'être porté au reflux pendant une demi-heure (Entrée 3). Le rendement est alors augmenté. Suite à cela, une manipulation a été réalisée en chauffant directement au reflux du benzène pendant une heure. A nouveau, le résultat est amélioré et 64 % de **4.35** sont obtenus. Enfin, il s'est avéré qu'en diminuant le temps de réaction à vingt minutes (Entrée 5), le rendement de la réaction passait à 77 %. Il y aurait donc dégradation du produit au reflux du benzène en présence des acides de phosphore.

Afin d'augmenter encore la quantité de thiolactame **4.35** obtenue, 0,6 équivalents de réactif phosphoré ont été utilisés (Entrée 6). Une nouvelle fois, le résultat est amélioré. Lorsqu'un équivalent de

Chapitre 4 : Résultats et discussion

P₂S₅ est utilisé, le thiolactame **4.35** est obtenu avec un excellent rendement (Entrée 7). Finalement, un essai a été réalisé avec un excès de pentasulfure de phosphore (Entrée 8). Cette fois-ci le résultat est moins bon et le rendement diminue à 76 %.

Tableau 4.9 : formation du thioamide **4.35** au départ du lactame **1.10**.



Entrée	Eq. P ₂ S ₅	T°	t	Résultat
1	0,25	reflux	18 h	48 % + 1.10
2	0,4	ta	2 h	28 %
3	0,4	ta reflux	1 h 30 min	59 %
4	0,4	reflux	1 h	64 %
5	0,4	reflux	20 min	77 %
6	0,6	reflux	20 min	84 %
7	1,0	reflux	20 min	91 %
8	1,2	reflux	20 min	76 %

Il faut également noter qu'une agitation efficace est nécessaire pour éviter que le pentasulfure de phosphore insoluble ne s'agglomère. Un tel phénomène semble diminuer le rendement de la réaction.

4.4.2 Réaction de « thio-Wittig »

En parallèle à la contraction de sulfure d'Eschenmoser (cf. 4.4.3), une réaction de « thio-Wittig » a été envisagée. Cette étape consisterait donc en la condensation du thiolactame **4.35** avec l'ylure de phosphore **4.43** pour former directement le β -cétoester

4.44. Ce composé permettrait d'obtenir facilement l'intermédiaire **4.45** par réduction de la double liaison, condensation de Mannich et réduction désoxygénante du β -cétoester résultant (Schéma 4.38).

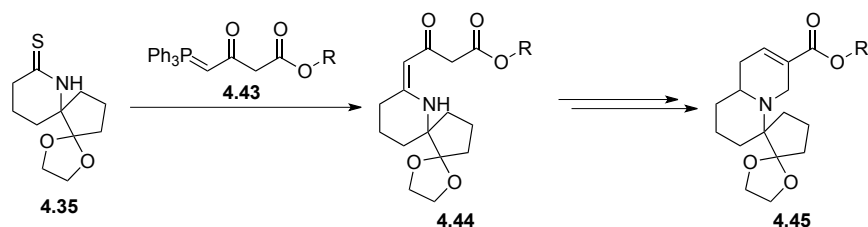


Schéma 4.38 : réaction de "thio-Wittig" vers l'intermédiaire **4.45**.

Cette réaction de type Wittig a été découverte par Gossauer lors de ses travaux sur des monothioimides (Schéma 4.39).¹⁴⁴

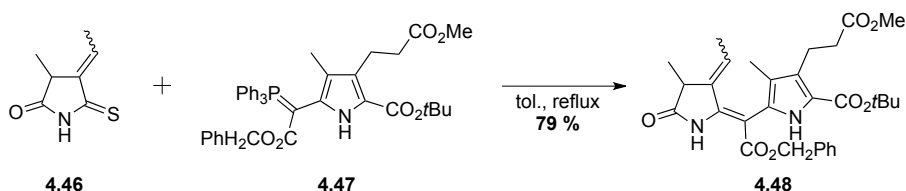


Schéma 4.39 : travaux de Gossauer.

Depuis, d'autres auteurs ont investigué ce type de réaction en utilisant des monothioimides comme substrat.¹⁴⁵ Gossauer et son équipe ont également utilisé cette méthode sur des monothioimides non cycliques¹⁴⁶ et sur des dithioimides.¹⁴⁷ Sur ces dernières, une seule ou les deux fonctions soufrées réagissent.

¹⁴⁴ Gossauer, A.; Hinze, R.-P.; Zilch, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, 16, 418.

¹⁴⁵ (a) Block, M. H.; Zimmerman, S. C.; Henderson, G. B.; Turner, S. P. D.; Westwood, S. W.; Leeper, F. J.; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc.* **1985**, 1061–1063. (b) Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5079–5091.

¹⁴⁶ Slopianka, M.; Gossauer, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2258–2265.

¹⁴⁷ Gossauer, A.; Roessler, F.; Zilch, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1309–1321.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La réaction de Wittig non classique a ensuite été appliquée a différents substrats : esters, lactones, thiol esters, amides, anhydrides, thioanhydrides, imides, thioimides, carbonates, trithiocarbonates et aux thiourées mais, à notre connaissance, pas aux thioamides ni aux thiolactames.¹⁴⁸

La synthèse du phosporane **4.50** est relativement simple et implique la réaction du cétoester **4.49** avec de la triphénylphosphine, suivie d'un traitement basique aqueux (Schéma 4.40).

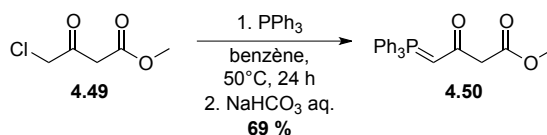


Schéma 4.40 : formation de l'ylure **4.50**.

Un premier essai a été réalisé au reflux du toluène avec 1,1 équivalents d'ylure **4.50** (Schéma 4.41). Après vingt quatre heures, le thiolactame **4.35** de départ est retrouvé intact.

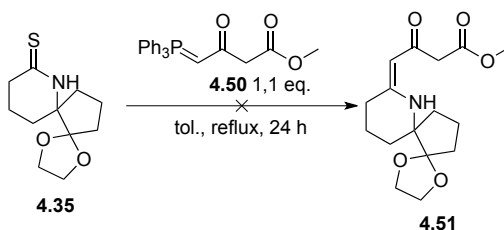


Schéma 4.41 : essai de réaction de "thio-Wittig".

Une tentative a été réalisée en utilisant 1,8 équivalents du composé phosphoré **4.50** mais sans résultat positif.

¹⁴⁸ Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3049–3066.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Afin de déterminer si une addition d'ylure est possible sur un thioamide, un modèle plus simple a été étudié. Le thioamide **4.52** dérivée de la 2-pipéridone a été choisi comme substrat et un phosphorane simple **4.53** a été utilisé (Schéma 4.42).

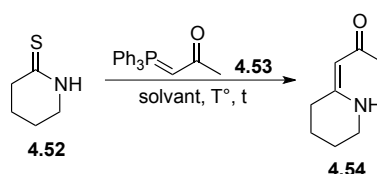
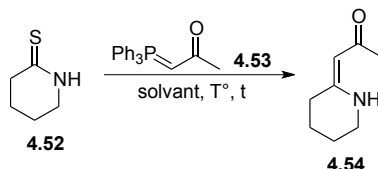


Schéma 4.42 : réaction de "thio-Wittig" sur **4.52**.

Pour les deux premiers essais (Entrées 1 et 2, Tableau 4.10), l'ylure a été formé *in situ* par réaction du sel de phosphonium avec du *tert*-butanolate de potassium. L'addition du thioamide **4.52** sur l'ylure fraîchement formé est réalisée à température ambiante. Après une nuit, la réaction n'a pas évoluée et le produit de départ **4.52** est toujours présent dans le milieu réactionnel. La température du bain est augmentée à 63°C. Après trois jours à cette température aucune évolution n'a été notée. Pour les manipulations suivantes (Entrées 3 à 5), l'ylure a été synthétisé séparément, isolé, puis engagé dans la réaction. Lorsque l'oléfination est effectuée dans le tétrahydrofurane au reflux, à une concentration de 0,06 M, aucune réaction n'a lieu après quatre jours (Entrée 3). La concentration est alors augmentée (Entrée 4), mais sans aboutir au produit **4.54**. Finalement la réaction est réalisée au reflux du toluène (Entrée 5) sans meilleur résultat.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.10 : essai de réaction de "thio-Wittig" sur **4.52**.



Entrée	Solvant	Eq. ylure	T°	t	Résultat
1 ^a	THF	1,2	0°C ta 63°C	1 h 18 h 3 j	4.52
2 ^a	toluène	1,2	0°C ta 63°C	1 h 18 h 3 j	4.52
3	THF, 0,06 M	1,3	reflux	4 j	4.52
4	THF, 0,3 M	1,3	reflux	4 j	4.52
5	toluène, 0,2 M	1,3	reflux	6 j	4.52

a : ylure généré *in situ* au départ du sel de phosphore avec du *tert*-butanolate de potassium.

La différence de réactivité entre un thioamide et une monothioimide provient évidemment du groupement carbonyle présent sur cette dernière et qui rendrait le carbone au pied du soufre plus électrophile. Cette différence semble suffisante pour qu'aucune réaction ne soit observée dans le cas des composés **4.35** et **4.52**.

Par rapport à une cétone ou un aldéhyde utilisé dans une réaction de Wittig classique, le carbone du groupement thiocarbonyle d'un thioamide possède une électrophilicité moins importante. C'est pourquoi des variantes ont été développées en utilisant plutôt des thioimides, imides, thioanhydrides ou encore thiourées.¹⁴⁸

4.4.3 Contraction de sulfure d'Eschenmoser

Aspects théoriques

La contraction de sulfure d'Eschenmoser, est une méthode efficace pour la préparation d'amides et d'uréthanes vinylogues au départ de thioamides secondaires ou tertiaires.¹⁴⁹ La réaction consiste en l'addition d'un thioamide sur un composé électrophile adéquat, suivie de l'élimination de soufre (Schéma 4.43). Les conditions de réactions étant douces, un large choix de groupes fonctionnels peuvent être utilisés et des centres stéréogéniques sensibles aux bases peuvent être préservés.

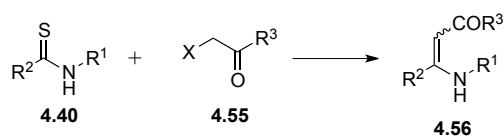


Schéma 4.43 : contraction de sulfure d'Eschenmoser.

La réaction procède en deux étapes. Dans un premier temps, l'alkylation du thioamide **4.40** a lieu sélectivement sur l'atome de soufre pour conduire au thioimide **4.57** (pour les thioamides secondaires) ou au sel de thioiminium correspondant pour les thioamides tertiaires (Schéma 4.44). La deuxième étape prend place suite à l'addition d'une base et d'un agent thiophile. La base peut ôter l'hydrogène en alpha du soufre et l'anion formé cyclise spontanément en l'épisulfure **4.59**. Bien que la formation de l'épisulfure soit largement acceptée, cette intermédiaire n'a jamais été observé et le mécanisme détaillé n'a pas encore été totalement élucidé.¹⁵⁰ L'atome de soufre est ensuite éliminé par l'action du

¹⁴⁹ Shiosaki, K., *The Eschenmoser Coupling Reaction*, in: *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: Trost, B. H.; Ley, S. V.; Fleming, I.), Pergamon Press: Oxford, **1991**, 2, 865–892.

¹⁵⁰ Braverman, S.; Cherkinsky, M. *Comprehensive Organic Synthesis* **2014**, 3, 887–943.

thiophile ce qui conduit au produit insaturé **4.56**. Les deux étapes peuvent procéder sans isoler le thioimide **4.57** intermédiaire.

Le premier intermédiaire **4.57** formé diffère si un thioamide tertiaire est utilisée. Dans ce cas, un sel de thioiminium est obtenu. La formation de ce sel d'ammonium quaternaire chargé a pour conséquence une accélération de la vitesse de la réaction, accompagnée d'une augmentation des rendements. L'acidité du proton de la chaîne latérale serait plus grande, ce qui faciliterait donc son abstraction. De plus, la neutralisation de la charge lors de la formation de l'épisulfure aide également à accélérer la réaction. Des bases fortes et des temps de réaction plus longs sont généralement nécessaires pour les thioamides secondaires.

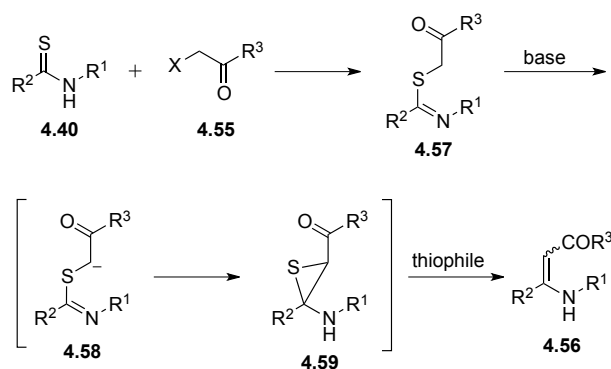


Schéma 4.44 : mécanisme de la contraction de sulfure d'Eschenmoser.

L'électrophile utilisé doit donc posséder un hydrogène suffisamment acide pour que la réaction puisse se produire. Différentes bases peuvent être utilisées, que ce soit des bases inorganiques (hydroxydes, hydrures, bicarbonates) ou des bases organiques (alkoxydes, triéthylamine, *N*-méthylmorpholine, diisopropylamine).

Le thiophile assiste l'élimination du soufre de l'épisulfure pour former l'insaturation. Différents types de composés peuvent jouer

ce rôle comme des trialkylphosphines, triarylphosphines et trialkyles phosphites. Le premier composé utilisé par Eschenmoser était la bis(3-diméthylaminopropyl)phénylphosphine (**4.60**) (Figure 4.5). Celle-ci joue à la fois le rôle de thiophile et de base. Rapoport a lui employé la bis(3-morpholinepropyl)phénylphosphine (**4.61**) qui s'est révélée tout aussi efficace (Figure 4.5).¹⁵¹

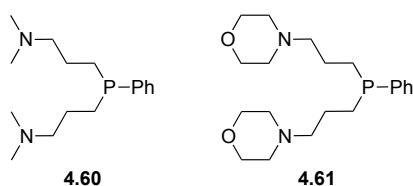


Figure 4.5

La structure de la base influence l'issue de la réaction (Schéma 4.45).¹⁴⁹ En effet, une base encombrée comme la diisopropylamine, pourrait ne pas avoir accès à un proton situé dans un environnement congestionné (H_a) et abstraire un autre proton plus accessible (H_b). Par contre, si de la triéthylamine est utilisée, le produit **4.65** sera formé. Enfin, dans le cas d'amines secondaires, comme la morpholine, un sel d'amidinium stable **4.66** peut être obtenu.

¹⁵¹ Shiozaki, K.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3230–3234.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

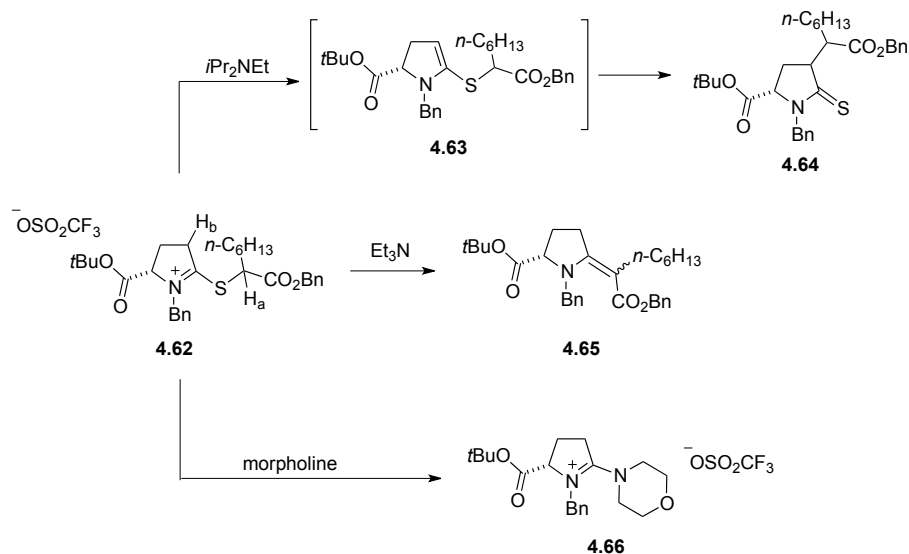


Schéma 4.45 : influence de la base sur l'issue de la contraction de sulfure d'Eschenmoser.

Une réaction secondaire qui peut avoir lieu est la formation de thiophènes **4.69**. Ceci se produit lorsque le proton en alpha du thioamide est suffisamment acide pour être éliminé à la place de celui en alpha du carbonyle (Schéma 4.46).¹⁵² Cependant, des thiophènes **4.69** sont aussi observés lorsque le proton en alpha du thioamide est moins acide et que les groupements R^1 et R^2 sont encombrés (comme des phényles par exemple). L'encombrement stérique empêcherait la formation de l'épisulfure et conduirait au composé **4.68**.

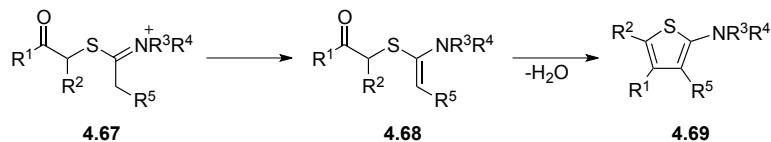


Schéma 4.46 : formation de thiophènes **4.69** par réaction d'Eschenmoser.

¹⁵² Corsaro, A.; Perrini, G.; Testa, M. G.; Chiacchio, U. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1992**, *71*, 197–206.

Contraction de sulfure sur **4.35**

Dans un premier temps la transformation a été réalisée en deux étapes afin de confirmer l'addition du thioamide **4.35** sur l'électrophile **4.70**. Le thiolactame **4.35** est placé dans du dichlorométhane, à température ambiante, et du bromoacétate d'éthyle (**4.70**), ainsi que de l'hydrogénocarbonate de sodium, sont ajoutés (Schéma 4.47).⁷³ La réaction procède avec un rendement de 47 % au départ de 0,4 mmol de substrat **4.35**.

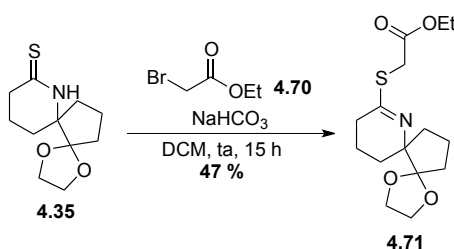


Schéma 4.47 : alkylation du thiolactame **4.35**.

L'intermédiaire **4.71** obtenu est utilisé dans la seconde étape du réarrangement. Le composé est placé dans du toluène en présence de triphénylphosphine et de *tert*-butanolate de potassium (Schéma 4.48).¹⁴³ La réaction se produit et forme le composé attendu avec un rendement correct de 61 %.

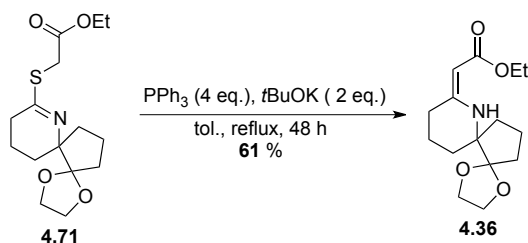


Schéma 4.48 : réarrangement de **4.71**.

Suite à ces expériences positives, la procédure complète, en une étape, de conversion du thiolactame **4.35** en énaminocétate **4.36** a

été effectuée. Le composé **4.35** est placé dans du toluène à température ambiante en présence de bromoacétate d'éthyle (**4.70**) et de *tert*-butanolate de potassium pour une nuit. Le lendemain, la triphénylphosphine est additionnée puis le milieu réactionnel porté au reflux et maintenu à cette température pendant trois jours. Ces conditions permettent d'isoler l'énaminoester **4.36** avec un rendement global de 69 % (Schéma 4.49).

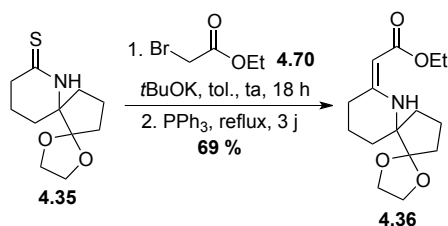
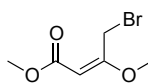


Schéma 4.49 : formation de l'énaminoester **4.36**.

Etant donné que la réaction procède facilement, d'autres composés halogénés ont été envisagés pour l'alkylation. Dans un premier temps, l'ester α,β -insaturé **4.72** a été proposé (Figure 4.6).



4.72
Figure 4.6

En utilisant ce réactif pour la contraction de sulfure d'Eschenmoser, le composé **4.73** qui résulterait pourrait être transformé en β -cétoester **4.51** (Schéma 4.50). Celui-ci, après réduction de la double liaison, cyclisation et conversion du « carbonyle » en double liaison, conduirait à l'intermédiaire **1.6**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

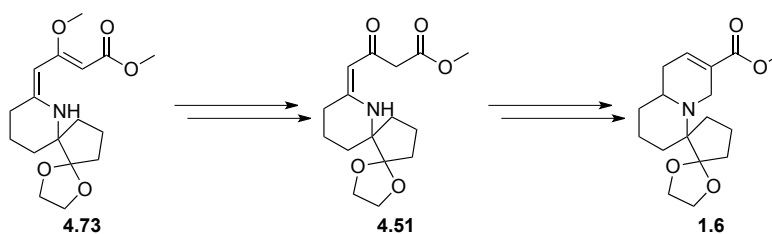


Schéma 4.50 : stratégie vers l'intermédiaire 1.6.

Le composé halogéné **4.72** est synthétisé en deux étapes au départ d'acétoacétate de méthyle (**4.74**) (Schéma 4.51). Celui-ci est placé en présence de triméthylorthoformate et d'acide sulfurique pendant vingt quatre heures à température ambiante pour conduire à l'ester **4.75**. Cet intermédiaire est ensuite converti en composé bromé **4.72** par réaction avec de la *N*-bromosuccinimide.

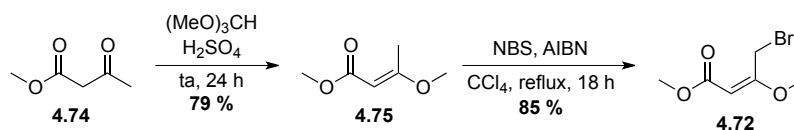


Schéma 4.51 : synthèse du composé **4.72**.

L'ester d'énol **4.72** a ensuite été opposé au thiolactame **4.35** pour former l'énamine **4.77** (Schéma 4.52). Pour cela, différentes bases ont été testées (Tableau 4.11).

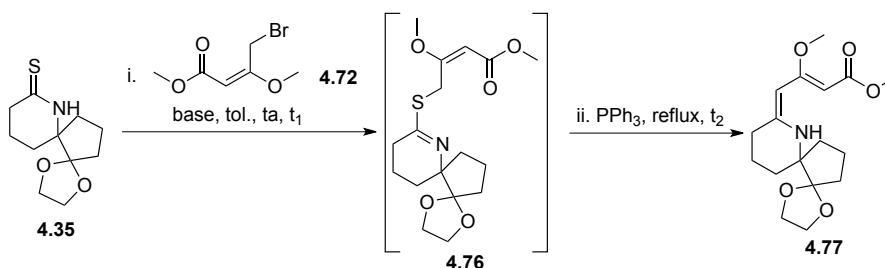


Schéma 4.52 : essais pour la formation de **4.77**.

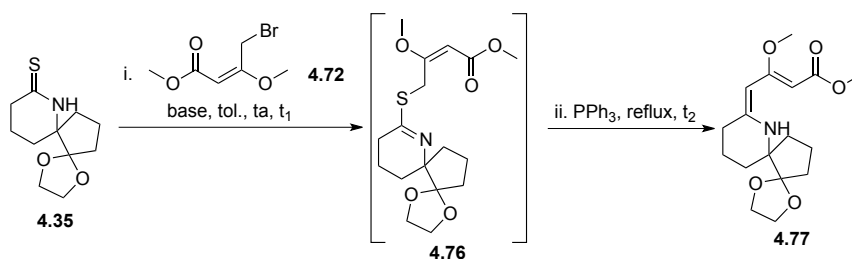
Chapitre 4 : Résultats et discussion

Pour le premier essai (Entrée 1), les mêmes conditions que précédemment ont été utilisées. Après trois jours au reflux, c'est le thiolactame alkylé **4.76** qui est isolé en fin de réaction. Le *tert*-butanolate de potassium n'est probablement pas une base suffisamment forte pour déprotonner le carbone en alpha de l'atome de soufre sur l'intermédiaire **4.76**. Des bases plus fortes ont donc été employées lors des tentatives suivantes. De l'hexaméthylidisilazane de potassium et du phényllithium ont été utilisés (Entrées 2 et 3). Cependant, la réaction n'évolue plus après l'ajout de triphénylphosphine et le produit d'alkylation **4.76** est obtenu. Il a alors été décidé d'utiliser du *n*-butyllithium (Entrées 4 à 6). Pour le premier essai, la réaction a été laissée six heures à température ambiante avant d'ajouter la triphénylphosphine et de porter le milieu réactionnel au reflux pendant trois jours (Entrée 4). Le produit isolé en fin de réaction n'est ni l'intermédiaire **4.76**, ni l'énamine désirée **4.77**, ni le produit issu de l'addition du *n*-butyllithium. A ce jour, le composé formé n'a pas pu être identifié malgré les différentes analyses par résonance magnétique nucléaire effectuées. L'analyse par spectrométrie de masse n'a pas, non plus, permis d'identifier le composé **4.78a**. Le temps de réaction de la première étape a alors été augmenté à dix-huit heures. Pour la seconde étape, un essai a été réalisé en laissant seulement vingt-quatre heures au reflux (Entrée 5) et un second où les trois jours de reflux sont conservés comme dans les conditions de base (Entrée 6). Pour ces deux réactions, un même mélange de composés a été obtenu. Il ne s'agit pas des produits **4.76** ou **4.77** et les analyses effectuées n'ont pas abouties à la détermination de sa structure. Par contre, un signal large est observé par résonance magnétique nucléaire du proton à 5,9 ppm, ce qui correspond au signal du proton du NH du lactame **1.10**. C'est également le produit **4.78b** qui est obtenu en utilisant un mélange de base *n*-butyllithium/*tert*-butanolate de potassium (Entrée 7). Finalement, la réaction a été tentée avec du tert-

Chapitre 4 : Résultats et discussion

butyllithium (Entrée 8), mais à nouveau un produit non déterminé **4.78c** a été formé.

Tableau 4.11 : essais de réaction d'Eschenmoser avec **4.72**.



Entrée	Base	t ₁	t ₂	Résultat
1	<i>t</i> BuOK	18 h	72 h	4.76
2	KHMDS	18 h	72 h	4.76
3	PhLi	18 h	72 h	4.76
4	<i>n</i> BuLi	6 h	72 h	4.78a
5	<i>n</i> BuLi	18 h	24 h	4.78b
6	<i>n</i> BuLi	18 h	72 h	4.78b
7	<i>n</i> BuLi/ <i>t</i> BuOK 1:1	6 h	24 h	4.78b
8	<i>t</i> BuLi	18 h	48 h	4.78c

Nous avons alors voulu vérifier que l'alkylation du thioamide **4.35** avait bien lieu en présence de *n*-butyllithium (Schéma 4.53). De manière inattendue, le composé de départ est retrouvé inchangé en fin de réaction.

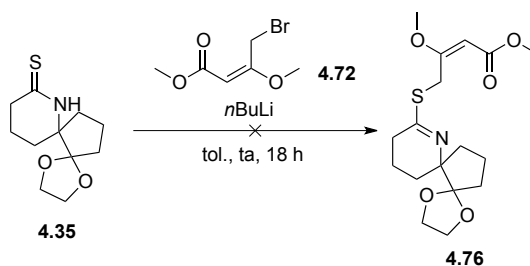


Schéma 4.53 : essai de formation de **4.76** en présence de *n*BuLi.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La manipulation a alors été réitérée mais en découplant chacune des étapes élémentaires (Schéma 4.54). Ainsi, avant chaque addition, un aliquot est prélevé afin de contrôler l'évolution de la réaction. Avant l'ajout du *n*-butyllithium, le thioamide **4.35** n'est plus présent dans le milieu réactionnel. Une évolution est également observée après l'addition de triphénylphosphine. Cependant, le produit isolé en fin de réaction n'est ni l'énamine **4.77**, ni l'intermédiaire **4.76**. A nouveau, un signal pouvant correspondre au NH du lactame **1.10** est observé par analyse de résonance magnétique nucléaire du proton.

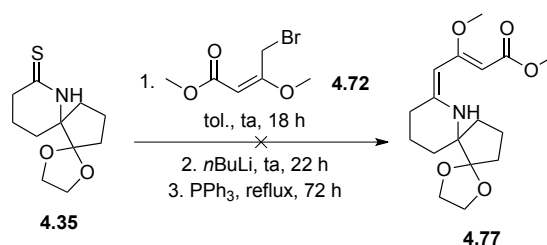


Schéma 4.54 : essai de formation de **4.77**.

Finalement un dernier essai a été effectué en utilisant un mélange de LDA/TMEDA dans le tétrahydrofurane (Schéma 4.55). Dans ce cas, la réaction est effectuée initialement à basse température, puis le mélange réactionnel est lentement ramené à température ambiante. L'évolution est suivie par chromatographie sur couche mince. Après une nuit à température ambiante, avant l'addition de triphénylphosphine, le thioamide **4.35** n'a pas réagi. Le produit **4.77** n'a donc pas été formé dans ces conditions.

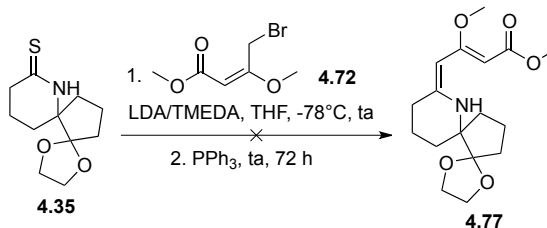


Schéma 4.55 : utilisation de LDA/TMEDA pour former l'énamine **4.77**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Etant donné ces résultats non concluants, un autre dérivé halogéné a été testé. Il s'agit du composé chloré **4.79** (Figure 4.7).

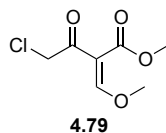


Figure 4.7

Si la réaction d'Eschenmoser fonctionne avec ce réactif, l'énamine **4.80** sera obtenue. Elle pourra ensuite être cyclisée pour conduire à l'intermédiaire **1.6** (Schéma 4.56).

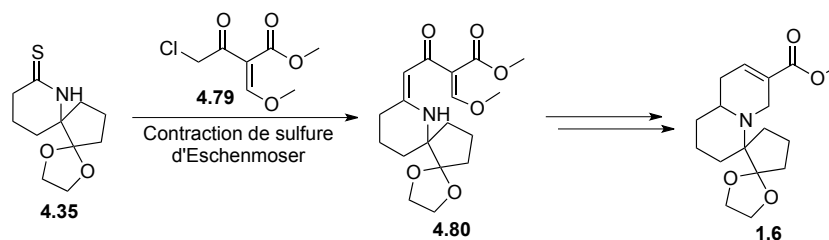


Schéma 4.56 : autre voie de synthèse vers le composé tétracyclique **1.6**.

Le composé chloré **4.79** est facilement obtenu au départ de l'ester **4.49** (Schéma 4.57).¹⁵³

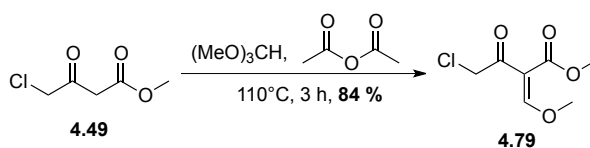


Schéma 4.57 : formation du composé **4.79**.

L'étape d'alkylation du thiolactame **4.35** a d'abord été étudiée avant de tester la contraction de sulfure (Schéma 4.58).

¹⁵³ Mitsui Petrochemical Industries Ltd, Patent, **1991**, EP 192783 B1.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

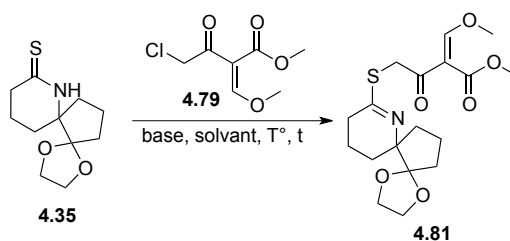


Schéma 4.58 : alkylation de **4.35** avec **4.79**.

Plusieurs essais ont été réalisés en utilisant différentes bases (Tableau 4.12). Pour la première réaction (Entrée 1), les mêmes conditions que précédemment ont été utilisées. La manipulation est effectuée dans le toluène à température ambiante pendant une nuit. Après ce délai, le produit de départ **4.35** est retrouvé en fin de réaction.

Tableau 4.12 : essais d'alkylation du thiolactame **4.35** avec **4.79**.

Entrée	Solvant	Base	T°	t	Résultat
1	toluène	<i>t</i> BuOK	ta	18 h	4.35
2	DCM	NaHCO ₃	ta reflux	18h 72 h	structure non élucidée
3	toluène	2,4,6-collidine	ta 50°C 90°C	18 h 2 h 2 h	structure non élucidée

Pour la deuxième Entrée, du dichlorométhane est utilisé comme solvant et de l'hydrogénocarbonate de sodium comme base. Il s'agit des conditions utilisées au début de nos études sur la contraction de sulfure d'Eschenmoser (Schéma 4.47). Après une nuit à température ambiante, le thiolactame **4.35** n'a pas réagi. Le milieu réactionnel est alors porté au reflux. Trois jours plus tard, le thioamide **4.35** a été totalement transformé. Toutefois, le produit isolé n'est pas l'adduit désiré **4.81**. L'analyse par

résonance magnétique nucléaire du proton indique la présence d'un proton acide (singulet large à 12,68 ppm) et la disparition d'un signal correspondant à un des méthyles du composé **4.79**. Le résultat de la dernière tentative (Entrée 3) est identique. La formation des composés **4.82a** et **4.82b** a été envisagée (Figure 4.8).

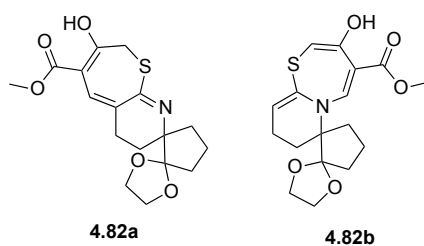


Figure 4.8

En 2001, le professeur J. Michael, a montré que la taille du cycle du thiolactame influençait l'issue de la réaction.¹⁵⁴ Ainsi, le composé **4.85** conduit au produit **4.87** résultant de la contraction de sulfure alors que pour l'imine à six chaînons **4.86** le composé bicyclique **4.88** est obtenu (Schéma 4.59). Ce dernier proviendrait de l'addition de l'imine sur le carbonyle d'un ester.

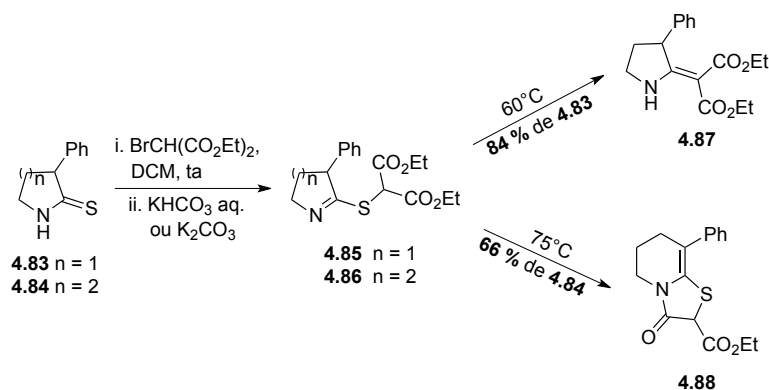


Schéma 4.59 : influence de la taille du cycle sur la réaction d'Eschenmoser.

¹⁵⁴ Michael, J. P.; de Koning, C. B.; van der Westhuyzen, C. W.; Fernandes, M. A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2055–2062.

Le produit **4.82b** proposé proviendrait de l'addition 1,4 de l'imine (Schéma 4.60, A), tandis que le bicyclic **4.82a** serait obtenu après déprotonation du carbone en bêta de l'azote et de l'atome de soufre. Il y aurait ensuite également une addition 1,4 (Schéma 4.60, B).

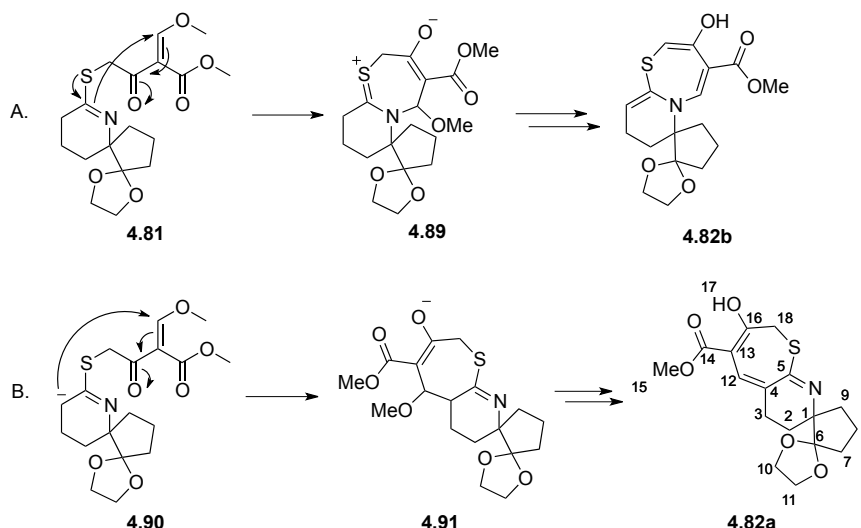


Schéma 4.60: formation des composés **4.82a** et **4.82b**.

L'analyse par spectrométrie de masse indique un pic majoritaire à 352,3 et les deux composés proposés (**4.82a** et **4.82b**) possèdent une masse exacte de 351,1. Les analyses par résonance magnétique ont été réalisées.

Le spectre carbone repris à la Figure 4.9 indique cinq signaux pouvant correspondre à des carbones insaturés dans la zone au dessus de 100 ppm en plus du carbone du carbonyle de l'ester et du carbone quaternaire de la dioxolane. Suite à cela, il est considéré que la structure **4.82a** proposée serait plus en accord avec le produit de la réaction. En effet, six signaux de ce type devraient être observés dans le spectre du composé **4.82b**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

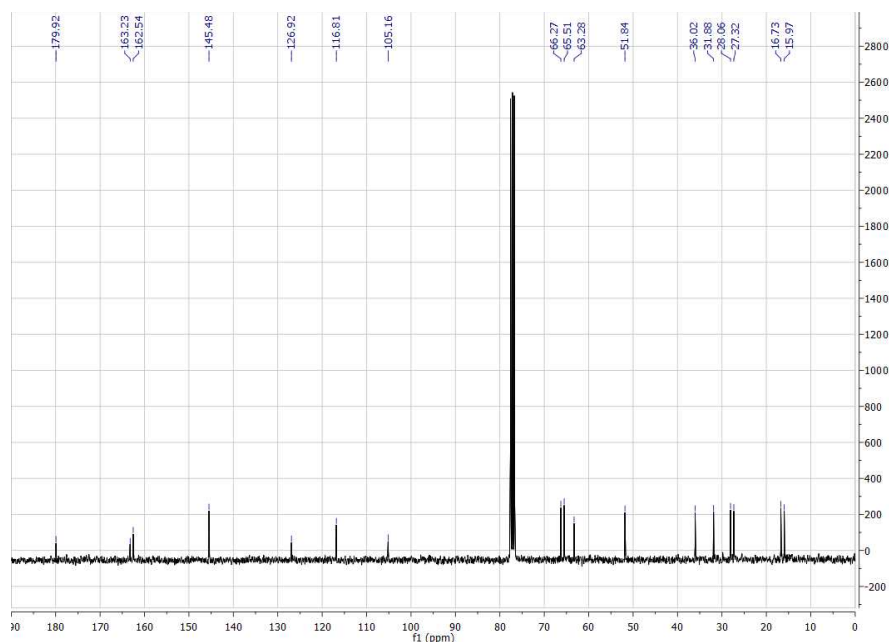


Figure 4.9 : RMN ^{13}C du produit formé lors de l'addition de **4.35** sur **4.79** (solvant CDCl_3 +TMS).

Le spectre proton a également été relevé (Figure 4.10). Le singulet large fortement déblindé à 12,69 ppm pourrait être attribué à l'hydrogène de l'énol (H_{17}) faisant un lien hydrogène avec le carbonyle de l'ester. Le singulet à 8,40 ppm pourrait correspondre au proton H_{12} et les deux H_{18} se trouveraient à 4,27-4,36 ppm et dans le massif comprenant également H_{10} , H_{11} et H_{15} entre 4,00 et 3,78 ppm. Cependant, ceci conduirait à attribuer le massif à 2,72-2,61 ppm aux deux hydrogènes allyliques H_3 , ce qui est relativement bas pour ce type de groupement.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

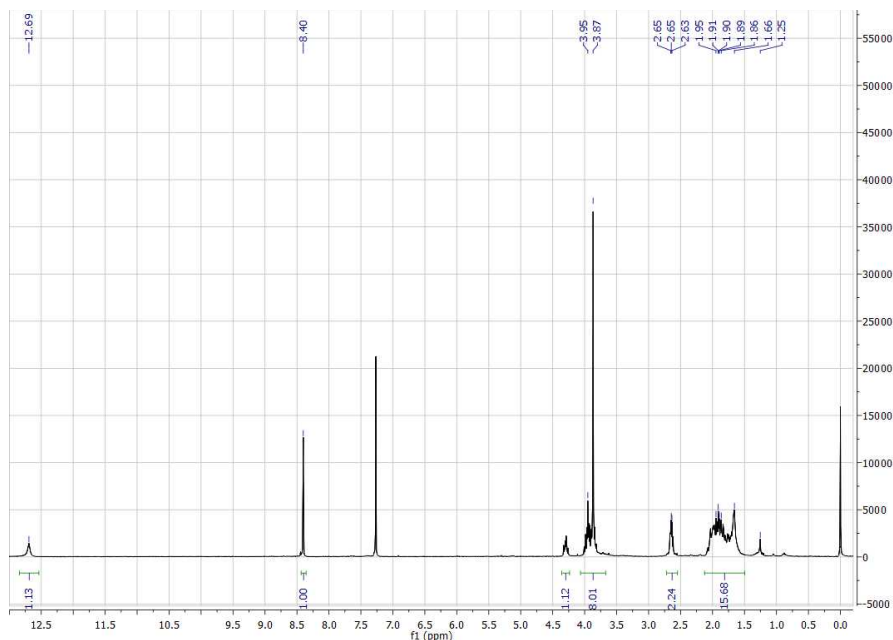
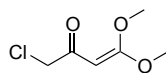


Figure 4.10 : RMN ¹H du produit formé lors de l'addition de **4.79** sur **4.35** (solvant CDCl₃+TMS).

La structure **4.82a** proposée n'est donc pas entièrement en accord avec les analyses effectuées mais s'en rapproche. Jusqu'à présent, la structure du produit obtenu lors de l'addition du thioalactame **4.35** sur le composé halogéné **4.79** n'a pas été tout à fait élucidée.

L'analogue bromé de **4.79** a été synthétisé mais n'a pas, non plus, conduit au produit désiré **4.81**.

Un autre réactif halogéné pour la contraction de sulfure d'Eschenmoser a alors été envisagé (Figure 4.11). Ce composé devrait être facilement déprotoné et est peu encombré.



4.92

Figure 4.11

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La cétone **4.92** pourrait être obtenue par réaction de l'intermédiaire **4.93** avec du chlorure de chloroacétyle (**4.94**) (Schéma 4.61).

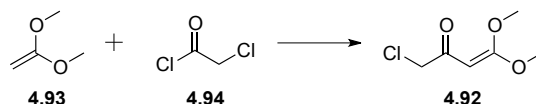


Schéma 4.61 : voie de synthèse de **4.92**.

La préparation du réactif **4.93** a été décrite dans la littérature (Schéma 4.62).¹⁵⁵ Dans une première étape, le triméthyl orthoacétate (**4.95**) est transformé en l'intermédiaire bromé **4.96**. Selon les auteurs, ce composé pourrait être transformé en acétal de cétène **4.93** en présence de sodium métallique dans du xylène au reflux. Plusieurs conditions ont été testées pour cette étape (Tableau 4.13). Différents solvants ont été utilisés et le temps de réaction a été varié également.

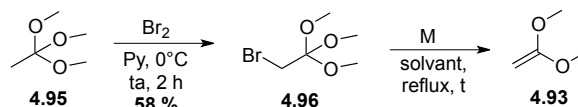


Schéma 4.62 : stratégie de synthèse vers **4.93**.

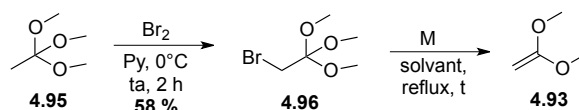
Les conditions développées par le professeur De Kimpe pour cette étape utilisaient du sodium métallique au reflux du toluène. La réaction a d'abord été réalisée en utilisant du sodium au reflux pendant une demi-heure (Entrée 1) et durant trois heures (Entrée 2). Pour le premier essai, un mélange du composé de départ **4.96** et de triméthyl orthoacétate (**4.95**) est obtenu. En augmentant le temps de réaction, seul le composé **4.95** est isolé en fin de réaction. Il semblerait donc que le substrat halogéné **4.96** se dégrade dans ces conditions. Du zinc métallique a ensuite été utilisé (Entrées 3 à 6). La réaction est d'abord réalisée au reflux du

¹⁵⁵ Kesteleyn, B.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 635–639.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

tétrahydrofurane et maintenue à cette température pendant dix huit heures. Le produit ne semble pas réagir dans ces conditions. La manipulation est effectuée au reflux du dichlorométhane en augmentant le temps de réaction mais le même résultat est observé. Le temps de réaction est alors fortement prolongé (cinq jours), mais que ce soit au reflux du tétrahydrofurane ou du toluène, le produit de départ **4.96** est retrouvé inchangé en fin de réaction.

Tableau 4.13 : conditions pour la formation de **4.93**.



Entrée	Métal	Solvant	t	Résultat
1	Na (2,0 eq.)	toluène	30 min	4.95 + 4.96
2	Na (2,0 eq.)	toluène	3 h	4.95
3	Zn (2,0 eq.)	THF	18 h	4.96
4	Zn (3,0 eq.)	DCM	24 h	4.96
5	Zn (3,0 eq.)	THF	5 j	4.96
6	Zn (3,0 eq.)	toluène	5 j	4.96

Enfin, le composé soufré **4.97** a été préparé et testé dans la contraction de sulfure d'Eschenmoser (Figure 4.12).

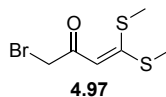


Figure 4.12

Il pourrait être synthétisé au départ d'acétone qui, après déprotonation au *tert*-butanolate de potassium, réagirait avec du disulfure de carbone et de l'iodométhane (Schéma 4.63). La première étape fonctionne facilement avec de bons

rendements.¹⁵⁶ Pour la seconde étape, la bromation de l'intermédiaire **4.99**, diverses conditions ont été testées.

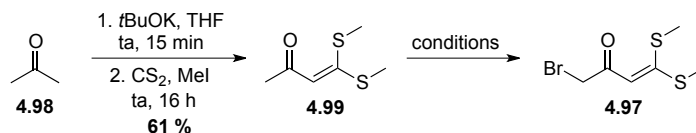


Schéma 4.63 : vers la formation du composé **4.97**.

Tout d'abord du diisopropylamidure de lithium a été utilisé (Schéma 4.64, Tableau 4.14).

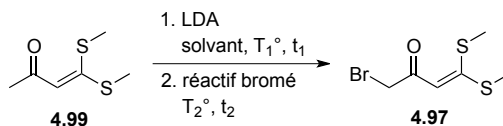


Schéma 4.64 : premières conditions pour la formation de **4.98**.

Dans un premier temps (Entrée 1), la réaction est effectuée avec 1,2 équivalents de base dans le tétrahydrofurane et avec de la *N*-bromosuccinimide comme agent de bromation. Ces conditions n'ont pas conduit au produit escompté **4.97** et le substrat **4.99** est retrouvé en fin de réaction. Le nombre d'équivalents d'amidure a alors été augmenté à deux mais, à nouveau, le composé **4.99** n'a pas réagi (Entrée 2). La réaction est ensuite effectuée dans l'éther à 0°C en changeant également le réactif bromé (Entrée 3). Hélas, encore une fois, aucune transformation n'est observée. Le composé halogéné **4.97** n'est pas non plus obtenu lorsque du 1,2-dibromoéthane est utilisé pour la bromation (Entrée 4).

¹⁵⁶ Patent, Bristol-Myers Squibb Company 2011, W02011/28864 A1.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Tableau 4.14 : conditions testées pour la formation de **4.97** avec du LDA.

1. LDA
solvant, T_1° , t_1
2. réactif bromé
 T_2° , t_2

4.99 **4.97**

Entrée	Solvant	T_1° ; t_1	Réactif bromation	T_2° ; t_2	Résultat
1 ^a	THF	-78°C ; 20 min	NBS	-78°C -> ta ; 30 min	4.99
2 ^b	THF	-78°C ; 20 min	NBS	-78°C -> ta ; 30 min	4.99
3 ^a	Et ₂ O	0°C ; 20 min	Br ₂	0°C -> ta ; 2 h	4.99
4 ^b	THF	-78°C ; 20 min	Br(CH ₂) ₂ Br	-78°C -> ta ; 3 h	4.99

a : utilisation de 1,2 équivalents de LDA. b : utilisation de 2,0 équivalents de LDA.

Les conditions employées pour former l'intermédiaire **4.96** (Schéma 4.62) ont alors été appliquées afin de synthétiser **4.97** (Schéma 4.65).¹⁵⁷ Du brome en présence de pyridine est utilisé mais n'est pas suffisant pour conduire à l'halogénéation de **4.99**.

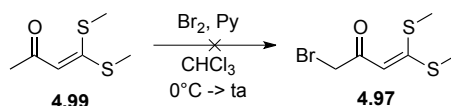


Schéma 4.65 : utilisation de brome pour former **4.97**.

Une alternative intéressante et qui permettrait de préparer le produit **4.97** implique l'éther d'énol silylé correspondant **4.100** qui sera bromé dans une étape subséquente (Schéma 4.66).

¹⁵⁷ Patent, Takeda Chemical Industries, US 6066658 A1, **2000**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

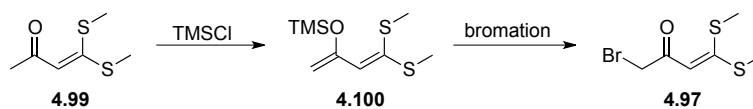


Schéma 4.66 : nouvelle approche vers **4.97**.

Dans un premier temps, l'étude de la formation du dérivé silylé **4.100** a été tentée. Pour commencer, du chlorure de zinc et du chlorure de triméthylsilyl ont été utilisés. La réaction est effectuée dans le toluène en présence de triéthylamine. Aucune évolution n'étant observée à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé à 40°C durant dix-huit heures. Cependant, aucune transformation de la cétone **4.99** n'est observée (Schéma 4.67).

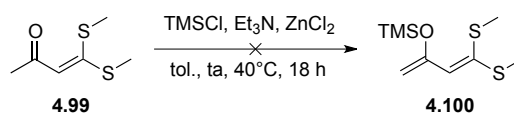


Schéma 4.67 : utilisation de TMSCl et de ZnCl_2 pour la formation de **4.100**.

Le diisopropylamidure de lithium en présence de chlorure de triméthylsilyl est alors testé. La manipulation procède dans le tétrahydrofurane à basse température, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Malheureusement, après quatre heures, le composé **4.99** n'a pas réagi (Schéma 4.68).

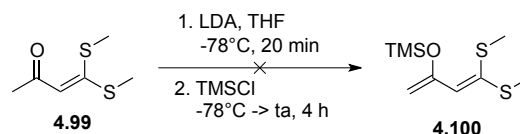


Schéma 4.68 : utilisation de LDA et de TMSCl pour la formation de **4.100**.

Finalement, la formation de l'éther d'énol silylé **4.100** est tentée via l'utilisation de triflate de triméthylsilyl en présence de

triéthylamine. La réaction est réalisée dans l'éther à 0°C et permet enfin la formation de l'intermédiaire **4.100** (Schéma 4.69).

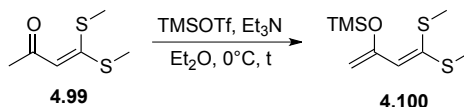


Schéma 4.69 : utilisation de TMSOTf pour former **4.100**.

L'éther d'énol silylé se décomposant rapidement, un rendement pour cette étape seule n'a pu être déterminé. Sachant que le diène **4.100** peut être obtenu, la formation du composé bromé **4.97** a été directement tentée. C'est d'abord la *N*-bromosuccinimide qui est envisagée comme réactif pour la bromation (Schéma 4.70). La réaction se produit dans ces conditions et le composé **4.97** est formé.

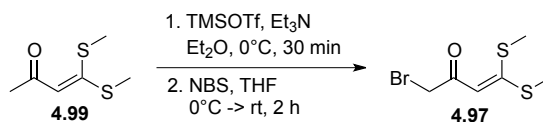


Schéma 4.70 : formation du composé **4.97**.

Plusieurs essais ont été réalisés afin de déterminer les conditions optimales. Le nombre d'équivalents des différents réactifs a notamment été varié (Tableau 4.15).

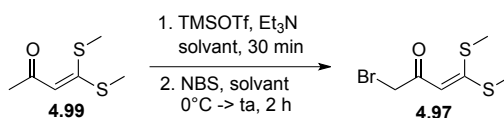
La première réaction a été effectuée dans l'éther avec 2,5 équivalents de réactif triflé et seulement 1,1 équivalents de composé bromé (Entrée 1). Au cours de la première étape, il y a formation de l'éther d'énol silylé **4.100** et du triflate de triéthyl ammonium (Et₃NHOTf). Ce dernier forme un agglomérat dans l'éther et peut donc facilement être retiré du milieu réactionnel avant l'addition de la *N*-bromosuccinimide. Celle-ci est placée dans l'éther, mais n'est pas soluble dans ce solvant, puis est additionnée à l'éther d'énol silylé fraîchement formé **4.100**. La

Chapitre 4 : Résultats et discussion

réaction conduit au produit désiré avec un faible rendement (22 %) ; le substrat **4.99** est également récupéré. La faible solubilité de la *N*-bromosuccimide dans l'éther est une raison probable de cette mauvaise conversion.

Pour la seconde optimisation (Entrée 2), l'addition du triflate de triméthylsilyl est effectuée sur la cétone **4.99** en solution dans le tétrahydrofurane. Cependant, le sel d'ammonium formé est maintenant soluble et ne peut être éliminé avant l'addition du réactif suivant (NBS). Un mélange des composés **4.97** et **4.99** est à nouveau obtenu. Le rendement en composé bromé **4.97** est seulement de 28 %. L'amélioration est très légère par rapport à l'entrée 1. Il a alors été décidé de former l'éther d'énol **4.100** dans l'éther afin de pouvoir facilement éliminer l'agglomérat formé avant l'addition de la *N*-bromosuccinimide en solution dans le tétrahydrofurane (Entrée 3). La quantité des différents réactifs est diminuée. Dans ces conditions la cétone bromée **4.97** est obtenue avec un rendement acceptable de 68 % sans produit de départ **4.99**.

Tableau 4.15 : conditions testées pour la formation de **4.97**.



Entrée	Solvant pour 4.99	Solvant NBS	Eq. TMSOTf et Et ₃ N	Eq. NBS	Résultat
1	Et ₂ O	Et ₂ O	2,5	1,1	22 % 4.97 + 4.99
2	THF	THF	2,5	2,5	28 % 4.97 + 4.99
3	Et ₂ O	THF	1,1	1,1	68 % 4.97

Le composé **4.97** ainsi obtenu a été utilisé pour effectuer un réarrangement d'Eschenmoser du thiolactame **4.35**. Cette séquence conduirait à l'énamine **4.101** qui serait transformée en β -cétoester **4.51** par esterification (Schéma 4.71). Enfin, cet intermédiaire pourrait être converti en tétracycle **1.6** en quelques étapes.

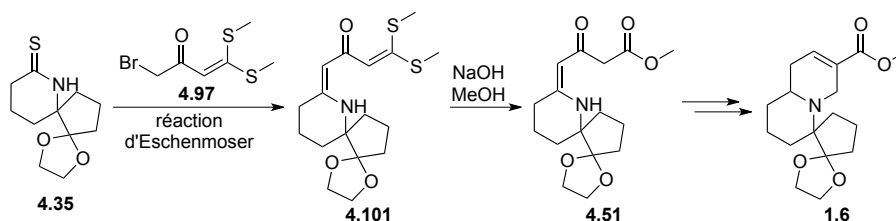


Schéma 4.71 : voie de synthèse vers **1.6** en utilisant **4.97** pour la réaction d'Eschenmoser.

Les conditions déjà utilisées pour les autres composés halogénés ont été appliquées avec **4.97** (Schéma 4.72). La réaction procède comme espéré, mais le rendement est faible.

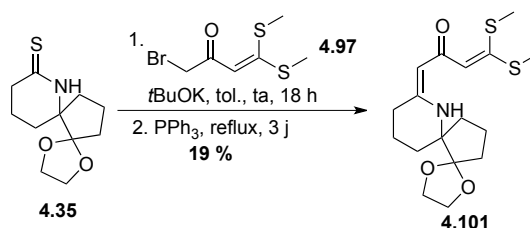


Schéma 4.72 : formation de l'énamine **4.101**.

Cependant, étant donnée qu'une autre voie de synthèse plus avancée nous semblait plus prometteuse, peu de temps a été consacré à l'amélioration de cette réaction. C'est la voie de synthèse via la formation de **4.36** utilisant du bromoacétate d'éthyle (**4.70**) pour la contraction de sulfure d'Eschenmoser qui a été préférée (Schéma 4.33).

4.4.4 Formation de l'aldéhyde 1.8

L'énaminoester **4.36** ayant été synthétisé, le prochain intermédiaire-clé dans notre séquence est l'aldéhyde **1.8** (Schéma 4.73). Dans un premier temps, l'alcool correspondant doit être formé.

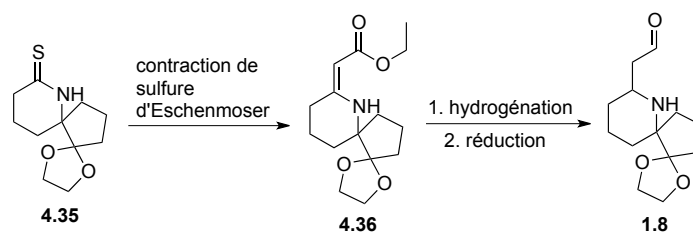


Schéma 4.73 : synthèse vers l'aldéhyde **1.8**.

Le composé **4.102** peut être obtenu par réduction directe de la double liaison et de l'ester en une seule étape. Du sodium est utilisé en présence d'isopropanol dans le tétrahydrofurane (Schéma 4.74).¹⁵⁸

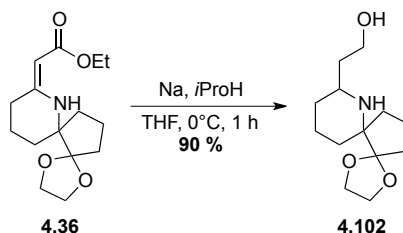


Schéma 4.74 : formation de l'alcool **4.102**.

Afin d'obtenir l'aldéhyde **1.8**, l'intermédiaire **4.102** doit être oxydé. Seulement trois conditions ont été testées et uniquement sur petites quantités (0,2 mmol d'alcool **4.102**). Tout d'abord du chlorochromate de pyridinium a été utilisé (Schéma 4.75). La réaction procède, avec un rendement modeste, mais fournit

¹⁵⁸ Bartoli, G.; Cimarrelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5328–5335.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

l'aldéhyde **1.8**, comme l'ont confirmé les analyses par résonance magnétique nucléaire et par spectrométrie de masse.

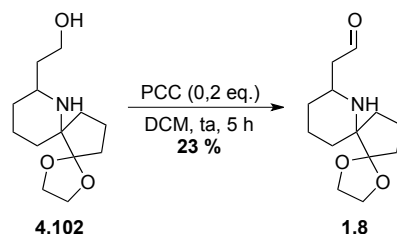


Schéma 4.75 : oxydation de **4.102** au PCC.

De même, lorsque l'oxydation est effectuée dans les conditions de Swern, l'aldéhyde **1.8** est formé avec, cette fois, un rendement acceptable de 64 % (Schéma 4.76).

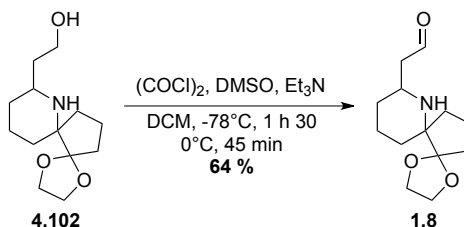


Schéma 4.76 : oxydation de Swern de **4.102**.

Enfin, l'utilisation du réactif de Dess-Martin permet à nouveau de préparer l'aldéhyde **1.8** (Schéma 4.77).

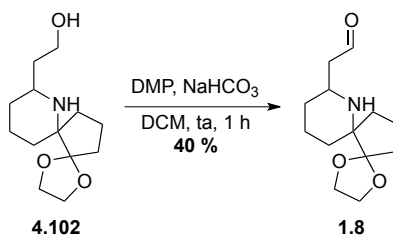


Schéma 4.77 : oxydation de **4.102** avec du DMP.

A ce stade, une amélioration du rendement n'a pas été tentée. Le but de ces expériences était d'abord de confirmer la formation du produit désiré **1.8**. En effet, au même moment, une autre voie de synthèse prometteuse vers l'halichlorine était investiguée et le chemin réactionnel via l'aldéhyde **1.8** n'a pas été exploré davantage.

4.5 Nouvelle stratégie vers l'intermédiaire 1.6

La nouvelle approche synthétique envisagée consiste à convertir l'énaminoester **4.36** en β -cétoester **4.103** (Schéma 4.78). Pour cela, la double liaison de **4.36** doit d'abord être réduite sans altérer l'ester éthylique présent. Ensuite, une condensation de Claisen devrait conduire à l'adduit **4.103**. Une réaction de Mannich permettrait de former le bicyclic azoté et une réduction désoxygénante d'obtenir le composé α,β -insaturé **4.104**.

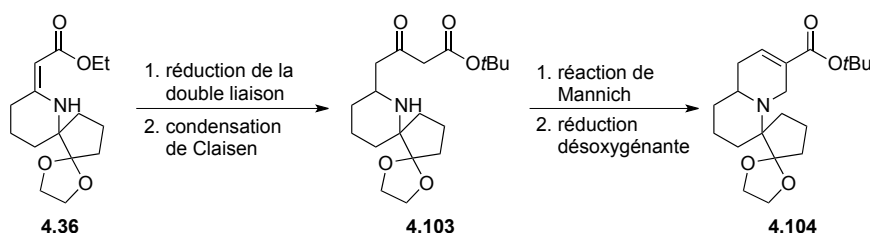


Schéma 4.78 : nouvelle approche vers l'ester **4.104**.

4.5.1 Formation de l'aminocétone 4.105

La réduction de la double liaison a d'abord été tentée avec du tétraborohydruure de sodium en présence d'acide acétique (Schéma 4.79).¹⁵⁹ Le produit de départ ne semble pas réagir dans ces conditions, que ce soit après trois heures ou trois jours de réaction.

¹⁵⁹ Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557–5563.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

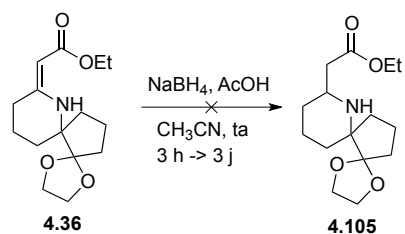


Schéma 4.79 : essai de réduction de **4.36**.

L'utilisation de cyanoborohydrure de sodium semblait une bonne solution pour cette étape,¹⁶⁰ d'autant plus que ce réactif devrait fournir l'ester saturé **4.105b** possédant la stéréochimie relative correcte du centre C¹ de l'halichlorine, c'est à dire avec l'hydrogène pointant vers l'arrière et la chaîne carbonée comprenant l'ester vers l'avant (Figure 4.13). Cette partie de la molécule et le carbone portant la dioxolane sont alors bien en configuration relative *cis*.

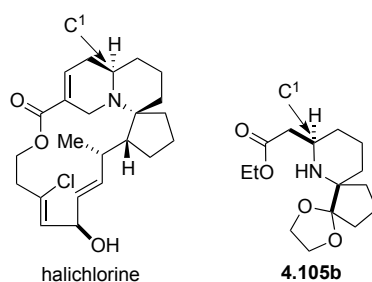


Figure 4.13 : halichlorine vs **4.105b**.

Dans un premier temps, l'iminium **4.106** sera formé, ce qui positionne la chaîne portant l'ester dans le plan de la double liaison C=N (Schéma 4.80). D'après la règle de Fürst-Plattner, l'hydruure devrait s'approcher selon une trajectoire axiale et donc,

¹⁶⁰ Hutchins, R. O.; Rotstein, D.; Natalen, N.; Faneli, J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3328–3329.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

arriver par la face inférieure de la molécule (**4.106**), conduisant ainsi au composé **4.105b** possédant la stéréochimie relative souhaitée.

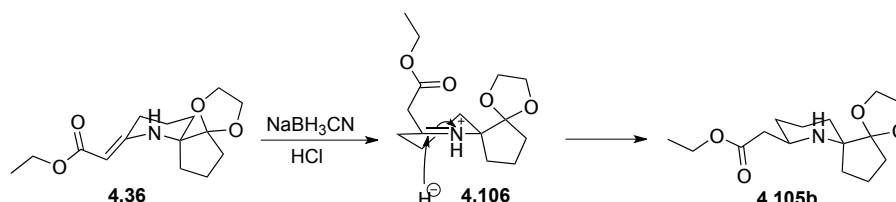


Schéma 4.80 : prédiction de la stéréochimie relative de **4.105b**.

La réaction prend place dans l'éthanol acide, à température ambiante, et conduit rapidement au composé **4.105b** avec un bon rendement (Schéma 4.81).

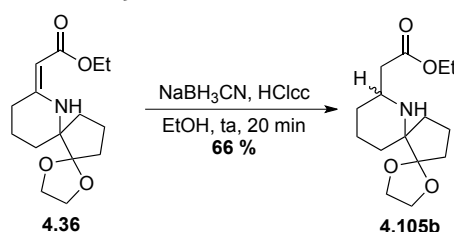


Schéma 4.81 : formation de l'ester **4.105b**.

En examinant le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton obtenu pour l'alcool **4.102**, il est évident qu'un seul diastéréoisomère en C^1 est obtenu (Figure 4.14).

Chapitre 4 : Résultats et discussion

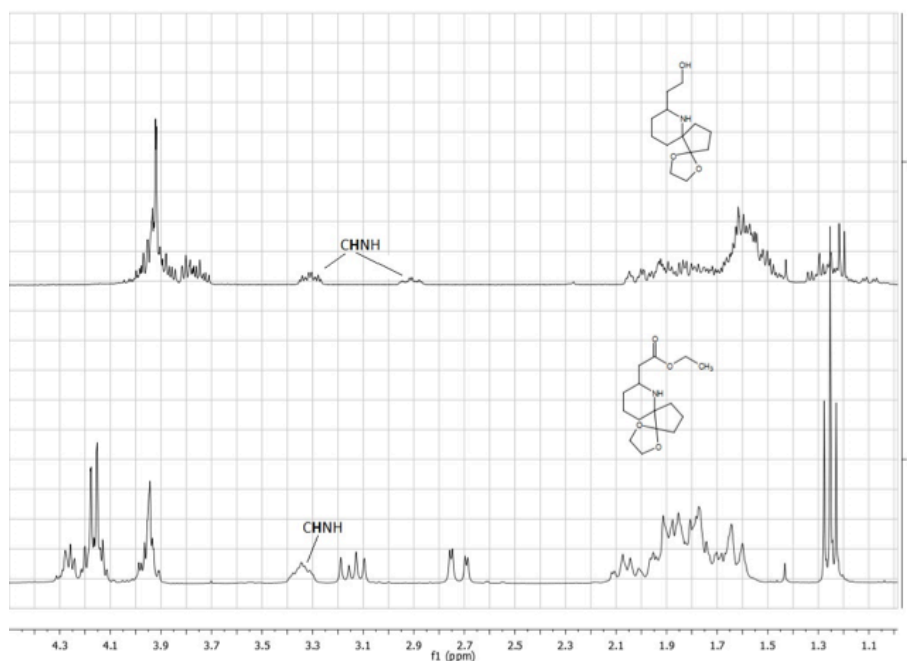
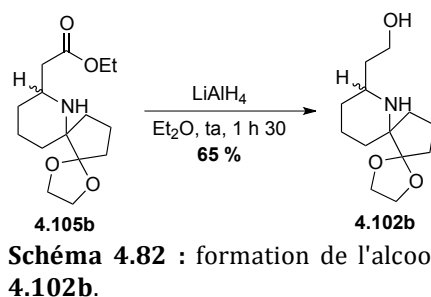


Figure 4.14 : spectre RMN ^1H du mélange d'alcools **4.102** (spectre 2) et de l'aminoester **4.105b** (spectre 1).

Mais ces analyses ne sont pas suffisantes pour déterminer de quel diastéréoisomère il s'agit. Plusieurs essais ont été réalisés pour obtenir des cristaux de l'ester **4.105b** afin de l'étudier par diffraction de rayons X. Après quelques tentatives infructueuses, il a été décidé de réduire l'ester **4.105b** en alcool qui pourra ensuite facilement être modifié pour obtenir un composé cristallin. L'alcool **4.102b** est obtenu en utilisant du tétrahydroaluminate de lithium (Schéma 4.82).

Chapitre 4 : Résultats et discussion



Il s'est avéré que l'alcool **4.102b** était relativement facile à cristalliser. Une maille est composée de deux molécules interagissant par lien hydrogène entre l'azote de l'amine et l'hydrogène de l'alcool. Il apparaît que la chaîne latérale contenant l'alcool et le carbone portant la dioxolane sont bien du même côté (Figure 4.15).

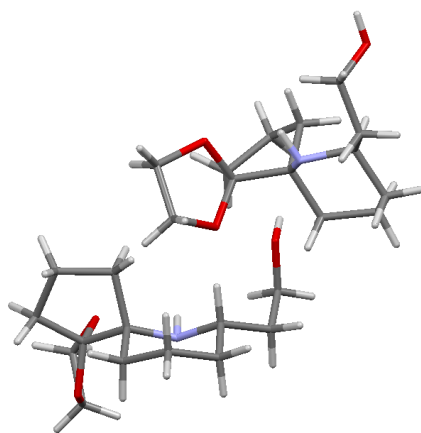


Figure 4.15 : analyse RX de 4.102b.

La voie de synthèse proposée au Schéma 4.78 a donc été poursuivie. L'étape suivante est la condensation de Claisen.

4.5.2 Formation du β -cétoester 4.103

Les deux étapes suivantes sont basées sur les travaux de Danishefsky et Trauner.^{15,16} Dans la synthèse totale de l'halichlorine qu'ils ont développée (chapitre 2), ils effectuent une condensation de Claisen de l'intermédiaire **2.13** avec de l'acétate de *tert*-butyle, suivie d'une condensation de Mannich (Schéma 4.83).

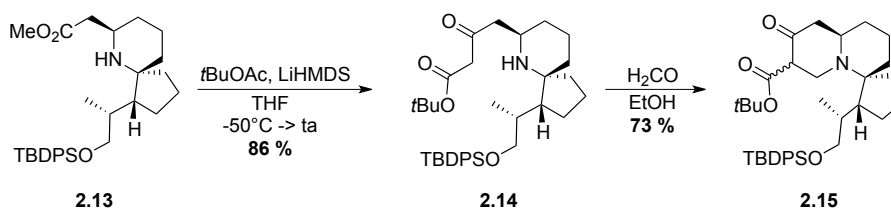


Schéma 4.83 : stratégie de Danishefsky vers le bicyclic azoté **2.15**.

Quelques précautions doivent être prises lors de la première étape. En effet, il est important que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -30°C pour éviter la décomposition de l'énolate dérivé de l'acétate de *tert*-butyle (**4.107**). Celui-ci se décompose en cétène **4.108** qui réagit ensuite avec une autre molécule d'énolate **4.107** pour former de l'acétoacétate de *tert*-butyle (**4.111**) (Schéma 4.84).¹⁶¹

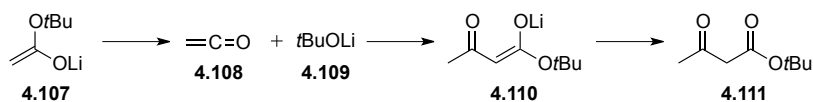


Schéma 4.84 : décomposition de l'énolate d'acétate de *tert*-butyle.

La réaction est effectuée à -40°C , dans le tétrahydrofurane avec du diisopropylamide de lithium comme base (Schéma 4.85).¹⁶² Ces conditions permettent d'isoler le β -cétoester désiré **4.103** avec un rendement correct.

¹⁶¹ Phoenix Chemicals Limited, Patent, WO2011048425 A1, 2011.

¹⁶² Patel, D. V.; Schmidt, R. J.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7143-7151.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

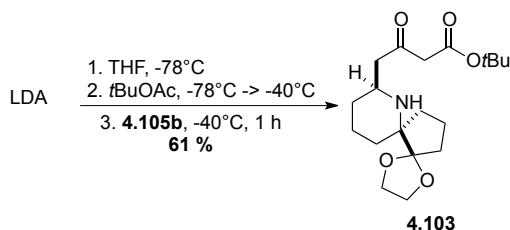


Schéma 4.85 : formation du cétoester **4.103**.

Un produit secondaire est également formé lors de la condensation de Claisen. Il s'agit de l'alcool **4.112** issu de la double addition de l'énolate **4.107** (Figure 4.16). Après formation du β -cétoester **4.103**, l'anion peut s'additionner sur la cétone plus réactive que le produit de départ **4.105b**. Pour 61 % du composé **4.105b** formé, environ 22 % du produit secondaire **4.112** est obtenu.

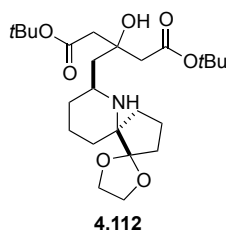


Figure 4.16

Le produit de double addition de l'énolate **4.107** n'avait pas été observé par Danishefsky et Trauner lors de leur synthèse de l'halichlorine. Le composé **2.14** possède une chaîne latérale linéaire avec un groupement fortement encombrant sur le cycle à cinq carbones. Ceci engendre un encombrement stérique important qui pourrait empêcher la double addition de l'énolate **4.107**. Il faut également noter que Danishefsky et Trauner effectuent la réaction à -50°C . Etant donné que le β -cétoester **4.103** est plus électrophile que l'ester **4.105b**, la formation du composé **4.112** est difficile à éviter.

4.5.3 Réaction de Mannich

Afin d'obtenir le composé **4.104**, le β -cétoester **4.103** doit d'abord être transformé en l'intermédiaire **4.113** (Schéma 4.86). Ceci peut être effectué par réaction de Mannich. Le produit **4.113** résultant devra ensuite subir une réduction désoxygénante en une ou deux étapes pour finalement former l'ester α,β -insaturé **4.104**.

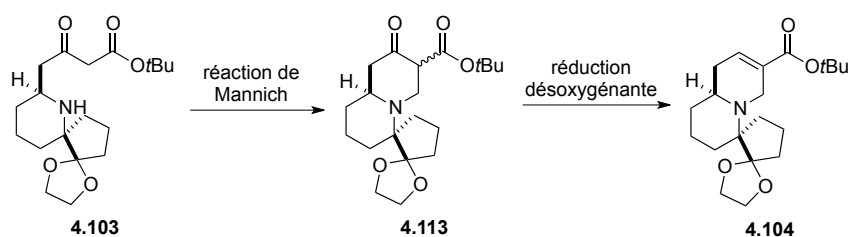


Schéma 4.86 : stratégie vers **4.104** depuis **4.103**.

La cyclisation a donc été réalisée avec du formaldéhyde. Dans un premier temps, la réaction a été effectuée en milieu acide (Schéma 4.87). Après quatre heures à température ambiante, le composé **4.103** a réagi. La réaction fournit un mélange de composés dans lequel le produit voulu **4.113** n'est hélas pas présent.

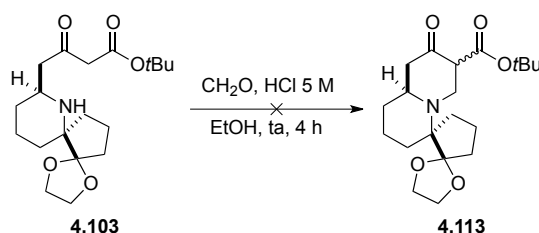


Schéma 4.87 : première tentative pour la formation de **4.113**.

Ensuite, comme Trauner et Danishefsky, la réaction a été testée sans catalyse acide, en utilisant un léger excès de formaldéhyde (Schéma 4.88).

Chapitre 4 : Résultats et discussion

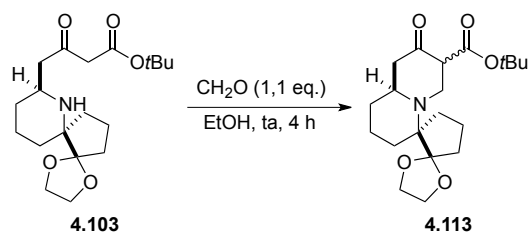


Schéma 4.88 : seconde tentative pour la formation de **4.113**.

De nombreux signaux devraient être présents dans le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton pour le composé cyclisé **4.113**. En effet, plusieurs équilibres céto-énoliques sont possibles, ce qui signifie que plusieurs espèces pourraient/devraient être présentes en même temps (Schéma 4.89).

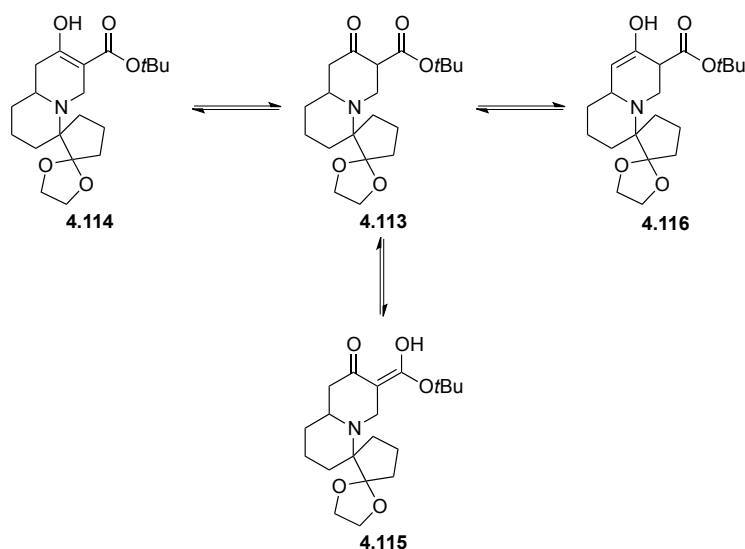


Schéma 4.89 : équilibres céto-énoliques possibles pour le composé **4.113**.

En fin de réaction, la disparition du singulet correspondant au CH_2 entre les deux carbonyles, observée via l'analyse par résonance

magnétique nucléaire, indique nettement que le β -cétoester **4.103** a été consommé. Après purification du mélange réactionnel, les différents spectres laissent penser que le produit obtenu est bien l'intermédiaire **4.113**. De plus, l'analyse par spectrométrie de masse semble être en accord avec ce résultat.

4.5.4 Réduction désoxygénante

L'intermédiaire insaturé **4.104** pourrait être obtenu par réduction désoxygénante du β -cétoester **4.113**. Dans ce but, la méthode utilisée par Trauner et Danishefsky a été appliquée (Schéma 4.90).^{15,16} Ces chercheurs utilisent les conditions développées par Ganem.²¹

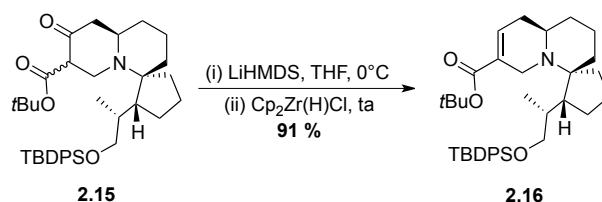


Schéma 4.90 : conditions de Ganem appliquées à la synthèse de Trauner.

La méthode consiste à former l'énolate de lithium du β -cétoester, qui par addition sur le réactif de Schwartz, est transformé en l'ester α,β -insaturé. Dans un premier temps, l'énolate de lithium serait converti en l'énolate de zirconium **4.117**. Cet intermédiaire subirait une hydrozirconation intramoléculaire pour conduire au composé saturé **4.118**. Enfin, l'élimination subséquente de **4.119** fournit l'ester insaturé **4.120** (Schéma 4.91).

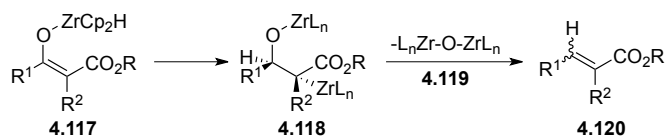


Schéma 4.91 : mécanisme du protocole de Ganem.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La réaction ne fonctionnant pas sur les énolates non-conjugués, c'est probablement la nature électrophile de l'énolate conjugué qui dirige la régiochimie de l'hydrozirconation.

Ces conditions ont donc été appliquées au composé **4.113**. La réaction est effectuée dans le tétrahydrofurane (Schéma 4.92). Malheureusement le produit de départ **4.113** est retrouvé inchangé en fin de réaction.

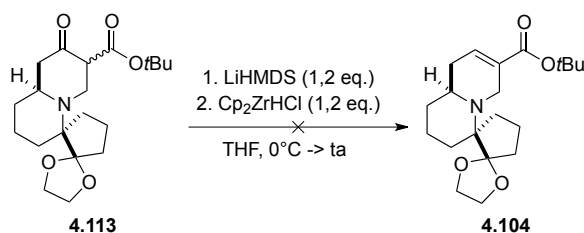


Schéma 4.92 : application des conditions de Ganem à **4.113**.

Pour ce premier essai, du réactif de Schwartz commercial avait été utilisé. Le flacon n'étant pas neuf, une dégradation de ce réactif a été suspectée et il a été décidé de réitérer cette réduction mais en générant le zirconocène *in situ*. Toutefois, avant de répéter cette transformation, la formation du produit **4.104** via le protocole en plusieurs étapes a d'abord été envisagé. La cétone **4.113** serait initialement réduite, puis l'alcool résultant converti en chlorure. L'addition d'une base devrait engendrer l'élimination d'acide chlorhydrique et ainsi créer l'insaturation (Schéma 4.93).

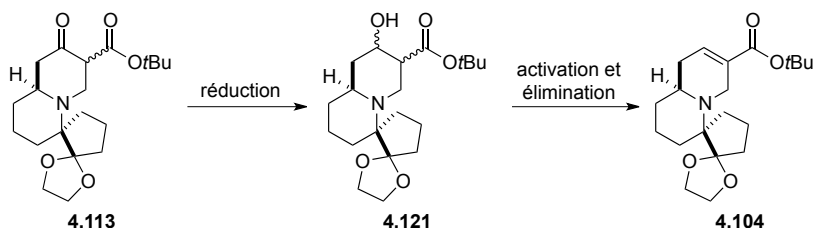


Schéma 4.93 : synthèse de **4.104** en deux étapes au départ de **4.113**.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

La réduction a été effectuée en utilisant du tétraborohydrure de sodium (Schéma 4.94).¹⁶³ L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton et le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, permettent de déterminer que la cétone **4.113** a réagi. Cependant, le produit **4.121** n'a pu être identifié avec certitude.

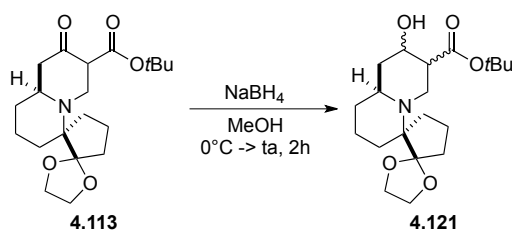


Schéma 4.94 : réduction de la cétone **4.113**.

Malgré cela, l'étape suivante a été tentée. En effet, la formation de l'ester insaturé devrait mener à la présence d'un signal caractéristique d'une insaturation dans le spectre ^1H . La réaction est effectuée en utilisant du chlorure de thionyle (Schéma 4.95). Malheureusement, le composé **4.104** n'est pas formé au cours de la réaction.

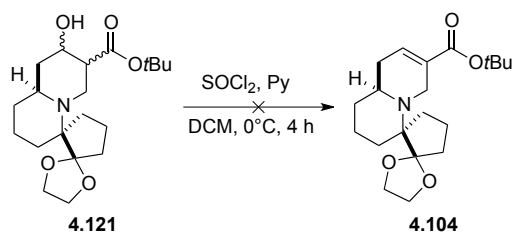


Schéma 4.95 : essai de formation de **4.104**.

¹⁶³ Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14988–14989.

4.5.5 Retour à la réaction de Mannich.

Entre temps, les résultats des analyses par diffraction des rayons X du composé formé par condensation de Mannich de l'intermédiaire **4.113** ont été obtenus. Comme l'on pouvait s'en douter, ce n'est pas le β -cétoester **4.113** qui est formé. A notre grande surprise, c'est l'alcool **4.122** qui a été généré dans les conditions de Mannich (Figure 4.17).

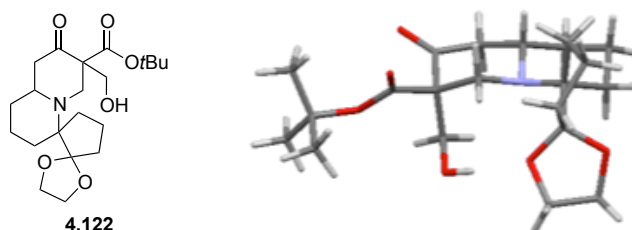


Figure 4.17 : produit de réaction de Mannich.

Il y a donc eu double addition de formaldéhyde. La forme énol de la cétone **4.113**, obtenue après la première condensation de Mannich, réagit à son tour avec le formaldéhyde. Cette observation inédite nous a décidé à pousser la réaction vers la formation complète de l'alcool **4.122** et à modifier légèrement la voie de synthèse. Pour cela, deux équivalents de formaldéhyde sont utilisés (Schéma 4.96).

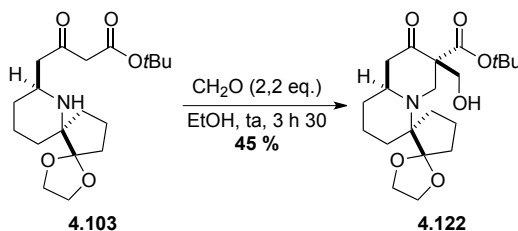


Schéma 4.96 : formation de l'alcool **4.122**.

Le rendement de cette étape, après purification, est modéré. Bien qu'un excès de formaldéhyde soit utilisé, la cétone **4.113**, issue de

la mono condensation, est encore isolée. Il est probable qu'une partie du produit soit perdue lors de l'étape de purification. Dans un premier temps, le produit **4.122** était isolé par chromatographie sur gel de silice. Ensuite il a été purifié par précipitation dans l'éther et filtration sur fritté. Une partie du composé **4.122** est très probablement perdue lors de cette étape. Par contre, la réaction devrait être testée avec un large excès de formaldéhyde afin d'éviter de retrouver la cétone **4.113** en fin de réaction.

Avec l'alcool **4.122** en main, la formation de l'ester α,β -insaturé **4.104** pourrait être réalisée comme suit : l'oxydation de **4.122** conduirait à l'aldéhyde **4.123**, la déformylation subséquente donnerait le β -cétoester **4.113** qui, par réduction désoxygénante, fournirait **4.104** (Schéma 4.97).

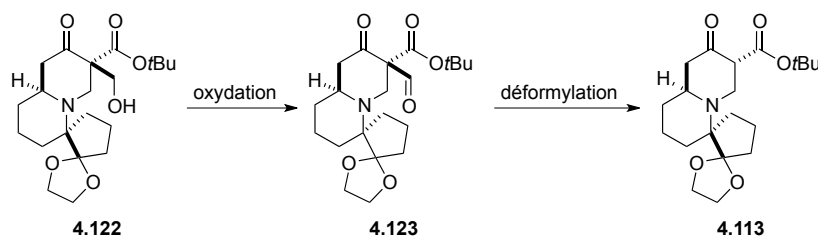


Schéma 4.97 : formation de **4.113** au départ de l'alcool **4.122**.

4.5.6 Oxydation de l'alcool **4.122**

La formation de l'aldéhyde **4.123** a d'abord été testée en utilisant le périodinanane de Dess-Martin (Schéma 4.98). La réaction est effectuée à 0°C, puis le mélange réactionnel est lentement réchauffé jusqu'à température ambiante. Malheureusement, le produit de départ est récupéré en fin de réaction.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

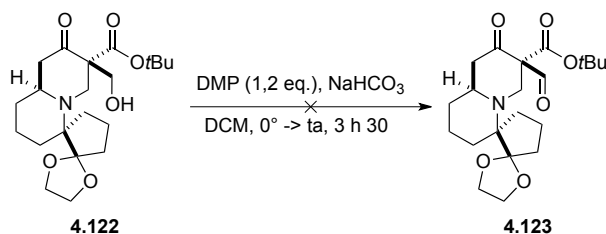


Schéma 4.98 : essai d'oxydation de **4.122** au DMP.

Le groupement alcool étant situé dans un environnement relativement encombré, le réactif de Dess-Martin est peut-être trop volumineux pour l'atteindre. Les conditions d'oxydation de Swern ont alors été tentées. A notre grande joie, l'aldéhyde **4.123** est obtenu avec un rendement de 79 % (Schéma 4.99).

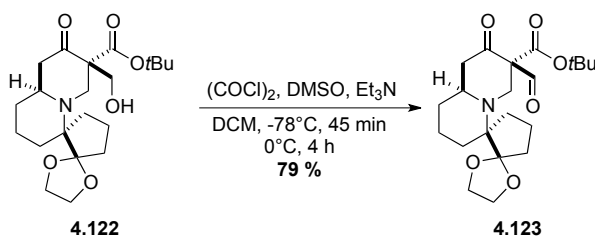


Schéma 4.99 : oxydation de Swern de **4.122**.

La formation de l'aldéhyde a été confirmée par résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone. Cependant, après une nuit dans le chloroforme deutéré, la dégradation du composé **4.123** est observée. En effet, une faible stabilité de l'aldéhyde **4.123** était attendue et il semblerait que la déformylation ait eu lieu dans ces conditions. Le produit est stable lorsqu'il est maintenu sous argon au congélateur. L'étape suivante ne devrait donc pas poser de problème.

4.5.7 Vers la formation de l'ester α,β -insaturé **4.104**

La déformylation ayant lieu spontanément dans du chloroforme deutérié, elle devrait être facilement effectuée en milieu acide.

Lorsque l'aldéhyde **4.123** est dissout dans du dichlorométhane et mis en présence d'acide chlorhydrique, le β -cétoester **4.113** est formé (Schéma 4.100).

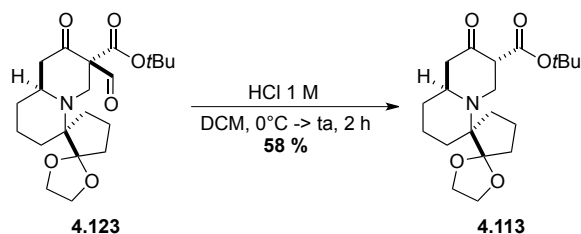


Schéma 4.100 : déformylation de **4.123**.

Il est intéressant de noter que la déformylation peut être effectuée directement après la formation de l'aldéhyde **4.123** sans l'isoler préalablement. En effet, un traitement aqueux acide du brut réactionnel suffit.

Une fois l'intermédiaire **4.113** obtenu, la voie de synthèse décrite au Schéma 4.97 peut être poursuivie. L'étape suivante est donc la réduction désoxygénante.

Les conditions de Ganem déjà décrites précédemment ont été envisagées (Schéma 4.101).²¹ Ici, le réactif de Schwartz est synthétisé *in situ* en utilisant du dichlorure de zirconocène en présence de super-hydrure. Le produit insaturé **4.104** n'est pas observé dans le milieu réactionnel.

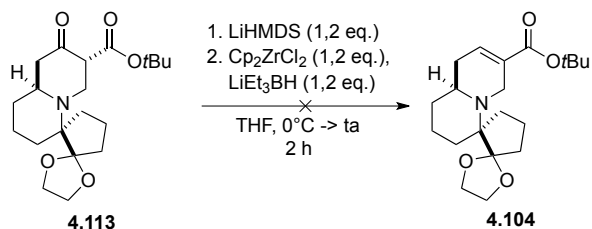


Schéma 4.101 : essai formation de **4.104**.

Ayant peu de composé **4.113** entre nos mains, un seul essai a pu être effectué pour cette étape. Quelques doutes persistent quand à la formation du réactif de Schwartz. En effet, bien que les précautions requises ait été adoptées (ajout du super-hydrure très lentement à l'abri de la lumière), aucun précipité n'est observé après l'addition. L'essai ayant été fait sur petites quantités (0,1 mmol), le milieu réactionnel était fortement dilué. De plus, l'énolate de **4.113** formé en parallèle, devait ensuite être transféré et additionné au réactif de Schwartz préalablement formé. Bien que la réaction ait été réalisée précautionneusement, il est possible qu'une contamination ait eu lieu. C'est pourquoi cette réaction devrait être tentée à nouveau par la suite. De plus la formation de **4.104** en deux étapes (réduction de la cétone puis activation/élimination de l'alcool) doit également être testée (Schéma 4.102).

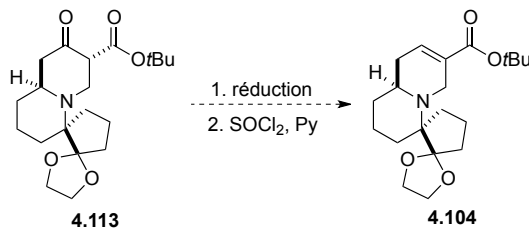


Schéma 4.102 : alternative vers **4.104**.

4.6 Conclusions générales

Au cours de notre recherche, la voie de synthèse vers l'halichlorine a progressée malgré les nombreuses difficultés rencontrées. Plusieurs modifications du chemin synthétique ont dû être effectuées afin de poursuivre et de contourner les obstacles qui se sont dressés sur notre route. Bien qu'un certain nombre d'étapes ait été conquises avec succès, et que les derniers résultats soient encourageants, il reste encore du travail afin d'obtenir l'alkaloïde-cible **1.1**. Comme nous le verrons dans le

Chapitre 4 : Résultats et discussion

prochain chapitre, un grand nombre de possibilités existe pour poursuivre la recherche. Mais il faudra également améliorer et peaufiner certaines étapes présentées dans ce chapitre.

Chapitre 4 : Résultats et discussion

Chapitre 5

Conclusions et perspectives

5.1 Conclusions

Bien que la synthèse totale de l'halichlorine n'ait pas été achevée, nos travaux ont permis de se rapprocher de notre cible **1.1**. Le chemin synthétique envisagé a dû être modifié à plusieurs reprises. Ces changements de stratégie ont permis d'obtenir l'intermédiaire **4.113** au départ de l'orthoester **1.12** et de l'éther d'énol silylé **1.13**. Le premier est obtenu au départ de 4-chlorobutyronitrile **4.1** via la formation de l'imide **4.2** (Schéma 5.1).¹¹⁹

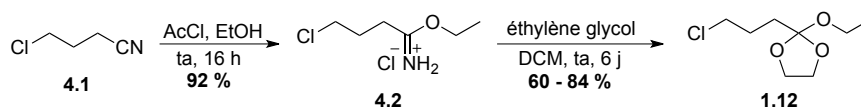


Schéma 5.1 : formation de l'orthoester **1.12**.

L'intermédiaire silylé est lui formé en utilisant de la cyclopentanone **4.3**, via la procédure de Duboudin (Schéma 5.2).¹²⁴ Les deux précurseurs sont ensuite couplés pour former le β -cétocétal **4.4** qui, par cyclisation intramoléculaire, conduit au produit spirannique **1.11**.¹²³ L'oxime **4.7**, formée au cours de l'étape suivante, peut être transformée en lactame **1.10** par réarrangement de Beckmann.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

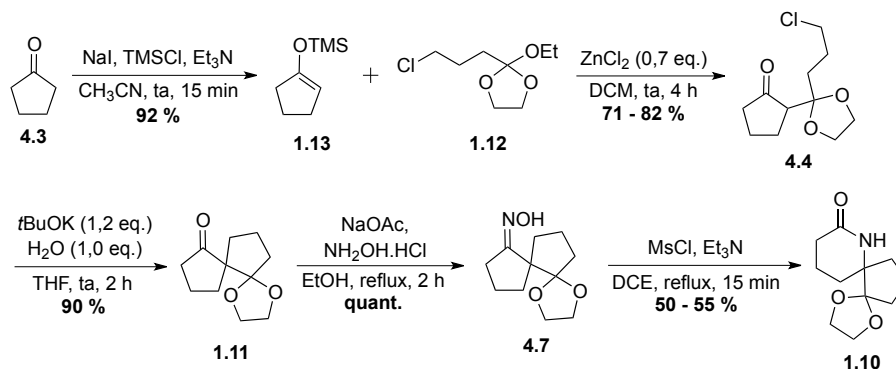


Schéma 5.2 : formation du lactame **1.10** au départ de **1.12** et **1.13**.

Cette dernière étape a fait l'objet de beaucoup d'attentions. Au cours de son mémoire, C. Mathot utilisait déjà du chlorure de mésyle et de la triéthylamine pour promouvoir la réaction.³ Durant nos recherches, d'autres conditions ont été envisagées mais n'ont pas conduit aux progrès espérés. C'est pourquoi, les conditions initiales ont été revues et légèrement améliorées. Après avoir étudié les effets de la température, l'ordre d'introduction des réactifs, le temps de réaction et le solvant, le rendement finalement obtenu pour cette étape est tout à fait acceptable pour ce type d'oxime. En effet, comme expliqué au chapitre 3, le réarrangement de Beckmann d'oximes possédant un carbone quaternaire en alpha n'est pas aisé et la fragmentation de Beckmann est souvent observée majoritairement pour ce type de composé. De plus, l'intermédiaire **4.7** est également cyclique et ne possède pas de groupement électronique donneur qui favoriserait la réaction.

L'instabilité du lactame **1.10** dans les conditions du réarrangement a été révélée et a également conduit à des changements de mode opératoire.

Une allylation du lactame **1.10** a d'abord été envisagée pour poursuivre la synthèse en passant par l'amine **4.22** (Schéma 5.3).

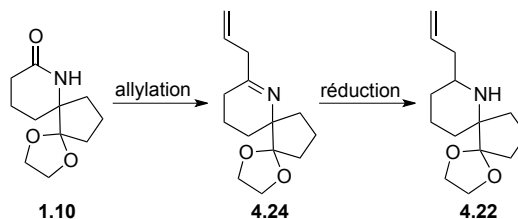


Schéma 5.3 : formation de **4.22** au départ de **1.10**.

Plusieurs tentatives ont été réalisées pour activer le lactame avant d'effectuer l'allylation. La formation du chlorure d'imidoyle **4.25** au départ de l'oxime **4.7** et du lactame **1.10**, de l'éther d'énol triflé **5.1** ou encore l'utilisation du réactif de Meerwein pour former **4.34** ont été envisagés (Schéma 5.4).

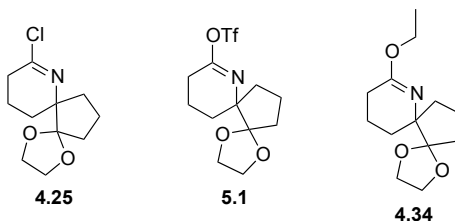


Schéma 5.4 : essais d'activation du lactame **1.10** avant allylation.

Toutefois, cette approche a dû être révisée et modifiée suite à l'impossibilité de former le produit désiré **4.22** avec des rendements corrects et sans la formation indésirable de produits de double allylation **4.31** ou du lactame **1.10**. La préparation du thioamide **4.35** a alors été envisagée et a permis d'explorer une première voie vers l'alcaloïde **1.1**.

Après quelques optimisations, le composé soufré **4.35** a été obtenu avec d'excellents rendements (Schéma 5.5). Ensuite, une

contraction de sulfure d'Eschenmoser conduit à l'énaminoester **4.36**.

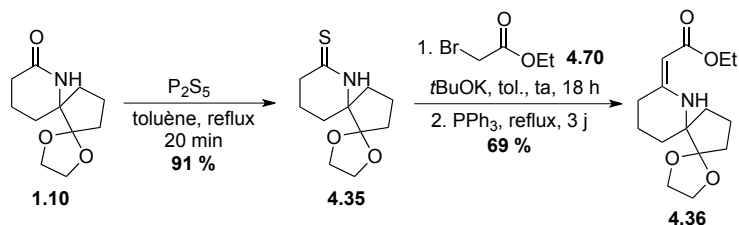


Schéma 5.5 : formation de l'énaminoester **4.36**.

D'autres composés halogénés ont été proposés pour cette étape (Figure 5.1).

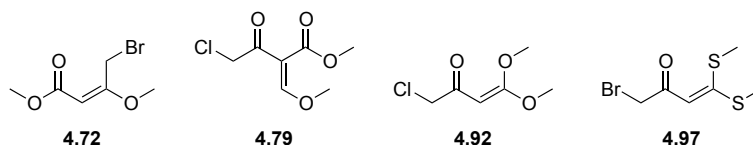


Figure 5.1 : autres composés pour la contraction de sulfure de **4.35**.

Parmi ceux-ci, seul **4.92** n'a pas été obtenu. Les autres agents d'alkylation ont été formés et testés pour la contraction de sulfure du thioamide **4.35**. Cependant, pour les composés **4.79** et **4.92**, soit la réaction n'évolue plus après l'addition du composé soufré, soit des produits de structure indéterminée ont été formés. Dans le cas du produit soufré **4.97**, la réaction fonctionne mais n'a pas été optimisée.

C'est donc à partir de l'énamine **4.36** que les travaux pour l'obtention de **4.113** ont été poursuivis. Dans un premier temps, la formation de l'aldéhyde **1.8** a été envisagée (Schéma 5.6). Celui-ci a été formé, mais une autre voie de synthèse plus prometteuse ayant été développée en parallèle, ce chemin réactionnel n'a pas été poursuivi plus avant.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

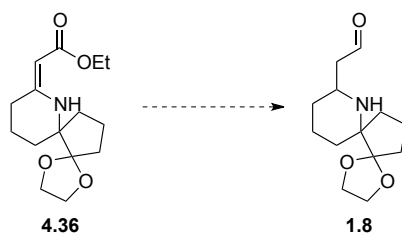


Schéma 5.6 : synthèse via **1.8**.

L'approche qui s'est finalement révélée efficace est la suivante. La réduction de la double liaison de l'énamine **4.36**, suivie d'une condensation de Claisen de l'ester **4.105b** avec de l'acétate de *tert*-butyle, conduit au β -cétoester **4.103** (Schéma 5.7). Au cours de cette étape, le produit de double addition de l'anion dérivé de l'acétate de *tert*-butyle est observé. La formation de l'alcool **4.112** résultant ne peut être évitée. Malgré cela, le rendement pour la condensation de Claisen est tout à fait correct. La réaction de Mannich subséquente a conduit à l'alcool **4.122** issu de la double addition sur le formaldéhyde. Une oxydation dans les conditions de Swern permet d'obtenir l'aldéhyde **4.123** avec un très bon rendement.

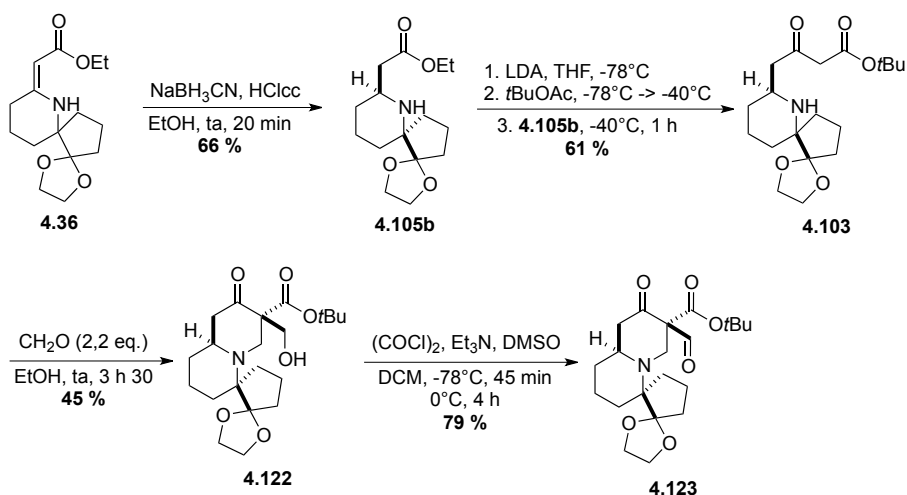


Schéma 5.7 : dernières étapes vers **4.113**.

Finalement, une déformylation en conditions acides conduit au β -cétoester **4.113** (Schéma 5.8)

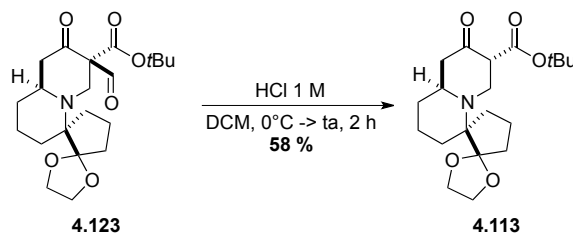


Schéma 5.8 : obtention du tétracycle **4.113**.

Les différents obstacles et difficultés rencontrés au cours de notre recherche ont pu être contournés ou résolus. De plus, plusieurs stratégies originales ont été proposées et mériteraient d'être étudiées d'avantages.

Ces travaux, ont permis de développer une voie de synthèse vers l'halichlorine jusqu'à l'intermédiaire-clé tétracyclique **4.113**. Celui-ci est obtenu en quatorze étapes au départ de 4-chlorobutyronitrile **4.1** et de cyclopentanone **4.3** avec un rendement global de 1,5 %.

Contrairement aux synthèses développées par Danishefsky et Arimoto et Uemura, la voie envisagée dans nos travaux n'est, pour l'instant, pas stéréosélective. Cependant, elle reste compétitive du point de vue du nombre d'étapes. En effet, si le chemin proposé dans les perspectives (cf. 5.2) procède correctement, le nombre total d'étapes linéaires devrait être de 25 (26 étapes linéaires pour Arimoto et Uemura et 22 pour Danishefsky).

Enfin, il est intéressant de comparer notre stratégie aux synthèses non stéréosélectives de Heathcock et de Clive. La première procède en 21 étapes avec un rendement global de 0,8 %. Notre approche synthétique impliquerait plus d'étapes mais pourrait

être compétitive point de vue du rendement global. Par contre, elle sera, très certainement, plus efficace que celle de Clive (0,05 % et 41 étapes linéaires).

5.2 Perspectives

Avant de poursuivre la synthèse, quelques étapes nécessitent des améliorations comme la formation du β -cétoester **4.103**. La condensation de Mannich du composé **4.103** devrait être tentée en utilisant un plus grand excès de formaldéhyde. Ceci permettrait peut être d'augmenter le rendement.

Toutefois, des alternatives existent pour accéder à l'intermédiaire **1.6** au départ de l'aldéhyde **1.8** (Schéma 5.9).

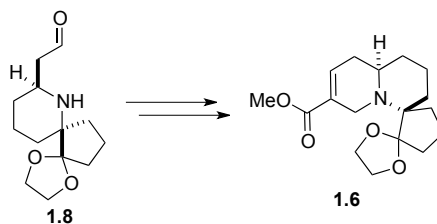


Schéma 5.9 : alternative vers **1.6**.

Une réaction de Morita-Baylis-Hillman pourrait être effectuée sur l'amine protégée **5.2** pour conduire à l'adduit **1.7** (Schéma 5.10).¹⁶⁴ Ensuite, la déprotection du groupement Boc induirait une cyclisation intramoléculaire par addition conjuguée, suivie d'une élimination de type E₁cb de la fonction alcool, générant ainsi le composé désiré **1.6** en une seule opération.

¹⁶⁴ Drewes, S. E.; Roos, H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

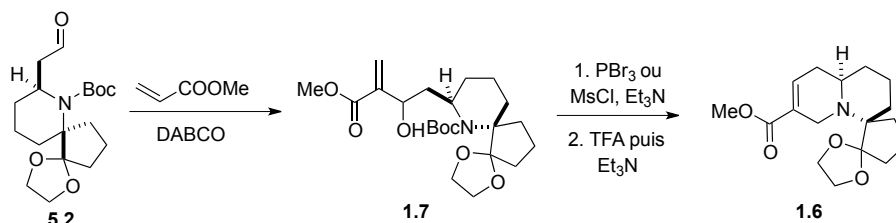


Schéma 5.10 : chemin réactionnel de **5.2** vers **1.6**.

Plutôt qu'une réaction de Morita-Baylis-Hillman, une autre possibilité serait l'hydroalumination du propiolate de méthyle **5.3** qui conduit à la formation du vinylalane correspondant **5.4** *in situ*. L'addition subséquente de l'aldéhyde **1.8**, permettrait d'obtenir directement l'alcool **5.5** (Schéma 5.11).^{165,166}

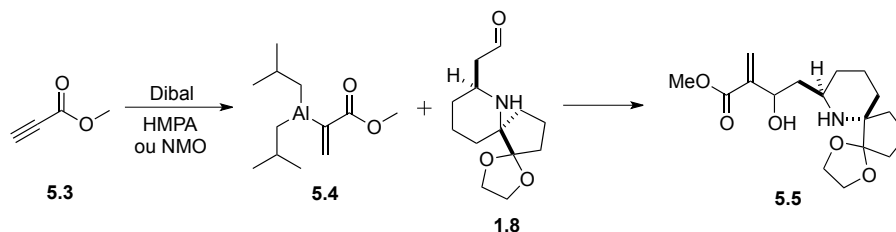


Schéma 5.11 : alternative à la réaction de Morita-Baylis-Hillman.

La voie de synthèse suivante a été imaginée afin d'obtenir l'halichlorine au départ du β -cétoester **4.113**. Celui-ci serait d'abord transformé en l'ester α,β -insaturé **4.104** (Schéma 5.12). A cette fin, plusieurs possibilités existent. La transformation peut être effectuée en plusieurs étapes ou en une seule comme mentionné dans le chapitre précédent.

¹⁶⁵ (a) Tsuda, T.; Yoshida, T.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1624–1627. (b) Tsuda, T.; Yoshida, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1037–1040.

¹⁶⁶ Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T. *Chem. Commun.* **1999**, 1979–1980.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

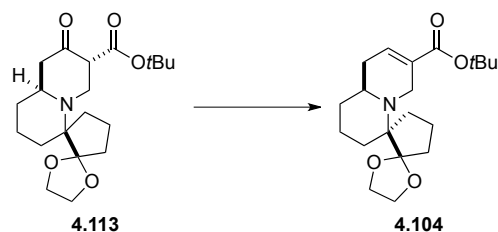


Schéma 5.12 : formation de l'ester **4.104**.

La méthode en deux étapes consisterait en la réduction de **4.113** en l'alcool **4.121**. L'addition de chlorure de thionyle et de pyridine permettrait la formation de l'insaturation (Schéma 5.13).

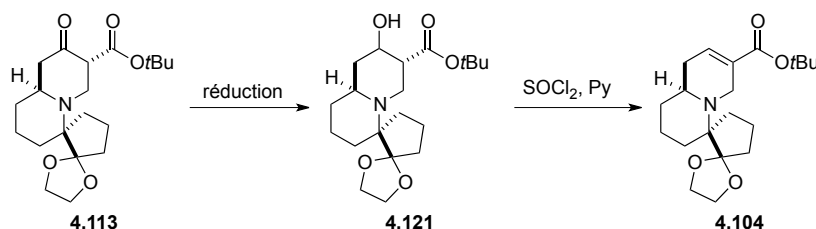


Schéma 5.13 : proposition pour la formation de **4.104**.

Quand à la génération de **4.104** en une seule étape, c'est le protocole de Ganem qui est envisagé (Schéma 5.14).²¹

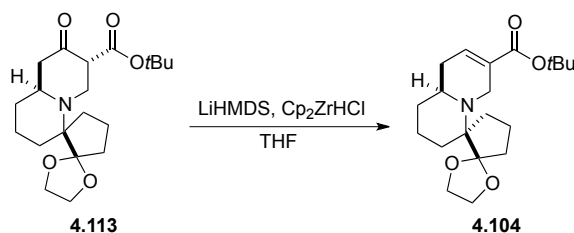


Schéma 5.14 : protocole de Ganem pour former **4.104**.

A ce stade, la mise en place du macrocycle pourra débuter au niveau de la cétone déprotégée **5.6** (Schéma 5.15). Celle-ci pourra d'abord être convertie en la cétone **5.7** par réaction avec le Grignard dérivé du 2-bromo-2-butène suivie d'un réarrangement

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

de Dauben-Michno de l'alcool intermédiaire.¹⁶⁷ Afin d'obtenir l'alcool **5.8** optiquement pur, la cétone devra être réduite énantiosélectivement par la méthode de Corey-Bakshi-Shibata utilisant les oxazaborolidines (la (R)-CBS dans notre cas) en présence de borane.¹⁶⁸ La stéréochimie absolue de l'alcool permettra de former sélectivement le composé **5.9**, par hydrogénation dirigée de la double liaison.

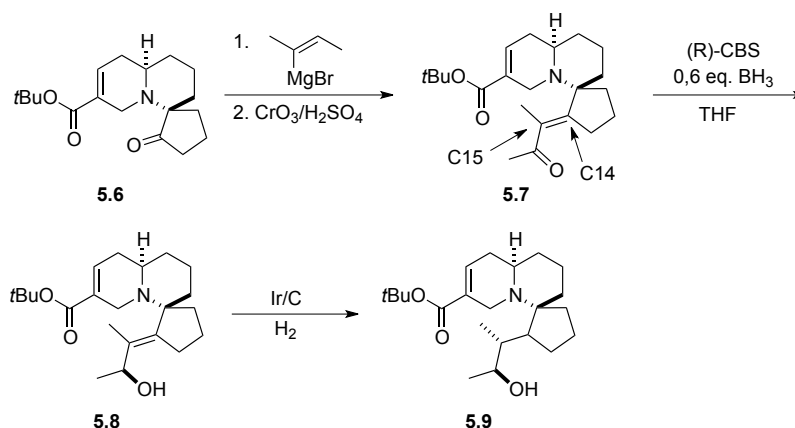


Schéma 5.15 : formation de l'alcool **5.9**.

Le réarrangement de Dauben-Michno devrait nous fournir la cétone **5.7** sélectivement. Toutefois, nous ne pouvons exclure la possibilité d'obtenir un mélange d'isomères géométriques de la double liaison, ce qui résulterait dans la formation subséquente d'un mélange d'épimères en C₁₄ et C₁₅. Dans ce cas, diverses

¹⁶⁷ (a) Babler, J. H.; Coghlan, M. J. *Synth. Commun.* **1976**, 6, 469–474. (b) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682–685. (c) Sundararaman, P.; Herz, W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 813–819. (d) Hudlicky, J. R.; Werner, L.; Semak, V.; Siminionescu, R.; Hydlicky, T. *Can. J. Chem.* **2011**, 89, 535–543.

¹⁶⁸ (a) *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, **1993**, éditeur: Ari Koskinen, Wiley-VCH. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926. (c) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6275–6278. (d) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.

alternatives seront explorées, telles que la réaction de Horner-Emmons, de Peterson ou de Julia.¹⁶⁹ De même, si la réduction diastéréosélective de **5.7** ne procède pas avec la sélectivité requise, d'autres agents réducteurs chiraux pourraient être testés, tel que Binal-H,^{168(a), 170} Alpine-borane,^{168(a), 171} CBS-catechol borane,^{168(a),(c),172} ou les réactifs de Noyori.^{168 (a),169,170}

Pour obtenir l'alcaloïde **1.1** au départ de **5.9**, il restera à compléter le macrocycle. Pour ce faire, l'alcool **1.3** sera préparé comme décrit au Schéma 5.16. Dans un premier temps, le β -cétoester **5.10** sera chloré et la fonction ester transformée en amide de Weinreb **5.11**.¹⁷³ L'addition de vinylolithium fournirait la cétone correspondante dont la réduction énantiosélective formerait **1.3**.^{168(a),171}

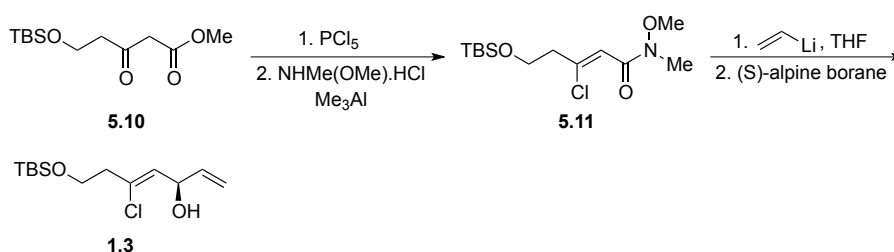


Schéma 5.16 : formation de l'alcool **1.3**.

En parallèle, **5.9** serait déshydraté (réactif de Martin¹⁷⁴ ou de Burgess¹⁷⁵), conduisant à **5.12**. Une métathèse croisée,¹⁷⁶ suivie

¹⁶⁹ *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*, **2004** éditeur: Takeshi Takeda, Wiley VCH.

¹⁷⁰ (a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129–3131. (b) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709–6716. (c) Suzuki, M.; Morita, Y.; Koyano, H.; Koga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809–4822.

¹⁷¹ Midland, M. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553–1561.

¹⁷² Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611–614.

¹⁷³ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.

¹⁷⁴ (a) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329. (b) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003–5010.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

d'un traitement par HF.Py fournirait l'halichlorine (**1.1**) (Schéma 5.17).

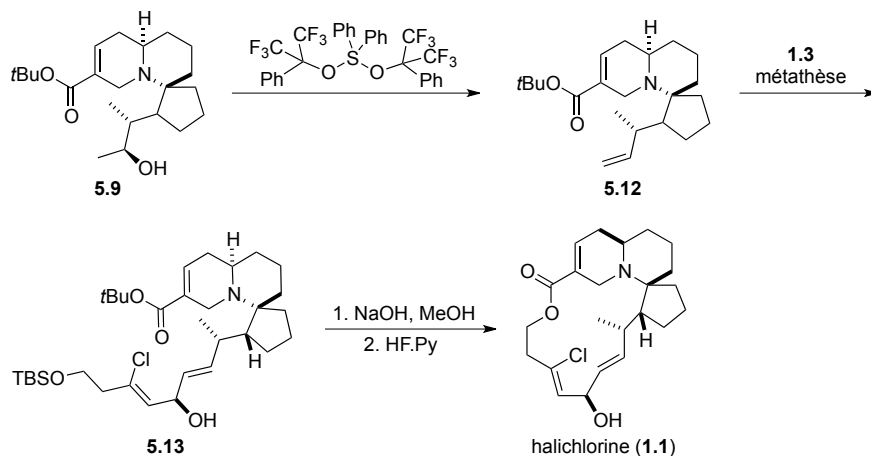


Schéma 5.17 : formation de l'halichlorine (**1.1**).

Finalement, il serait intéressant d'effectuer des tests biologiques sur les intermédiaires synthétiques obtenus. L'importance de l'insaturation sur l'activité a été montrée par Shihido dans le cas de l'apoptose de cellules leucémiques.¹² C'est pourquoi, il serait judicieux de tester les différents intermédiaires. Une activité biologique prometteuse pourrait être révélée chez l'un d'entre eux et, peut être, ouvrir la voie vers de nouveaux traitements.

¹⁷⁵ Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.

¹⁷⁶ (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450. (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29. (c) Hultsch, K. C.; Jernelius, J. A.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 589–593.

Chapitre 6

.....

Experimental part

6.1 General informations

- ^1H (300 MHz) and ^{13}C (75 MHz) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on Bruker Avance II-300 spectrometers in CDCl_3 at room temperature. ^1H chemical shifts are reported in ppm downfield from internal tetramethylsilane ($\delta = 0.000$ ppm) or CDCl_3 ($\delta = 7.261$ ppm). ^{13}C NMR spectra are reported using CDCl_3 as the internal standard ($\delta = 77.16$ ppm). Splitting patterns are designated as: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, dd = doublet of doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintuplet, m = multiplet.
 ^1H NMR experiments with temperature variation were performed on Bruker Avance 500 MHz spectrometer by Mr. Alain Jancart.
- Low and high resolution mass analysis were realized by Mr Raoul Rozenberg or Mr. Alexandre Spote from the Mass Spectrometry Service (*Analyse Structurale et Moléculaire*), Université catholique de Louvain.
- Infrared spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and the absorption bands are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Intensity of the signals are designates as: s = strong, m = medium, w = weak.

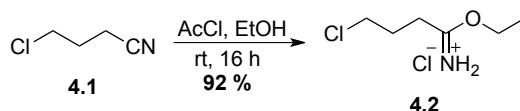
Chapitre 6 : Experimental part

- X-ray analysis were performed and elucidated by Dr. Koen Robeyns from the Crystallography Service (*Analyse Structurale et Moléculaire*), Université catholique de Louvain.
- Elemental analyses were performed by Prof. György Hajós and Dr. Zsuzsanna Riedl from the Chemical Research Center, Hungarian Academy of Sciences (Hungary).
- Thin layer chromatographies were performed on prepared thin layer precoated plates: Silicagel 60 Merck F₂₅₄ (aluminum supported). The plates were revealed using ultraviolet light (254 nm) and stains (KMnO₄ solution, vanilin solution).
- Column chromatographies were performed under pressure with the stated solvents using Fluka or Sigma-Aldrich silicagel 60 (70-230 mesh).

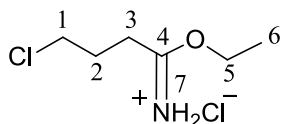
- All experiments were performed in flamed dried apparatus under an argon atmosphere with magnetic stirring.
- All solvents were distilled except for acetonitrile which was purchase from Acros (99.9 %, extra dry over molecular sieves). THF and ether were distilled over Na/benzophenone and toluene, DCM and DCE over CaH₂.
- All the reagents were used as received without further purification except for: zinc chloride which was dried in a Kugelrohr apparatus (100°C) under high vacuum, trimethylsilyl chloride and triethylamine were distilled from CaH₂.

6.2 Procedures

Imidate salt 4.2 (ethyl-4-chloro-butyrimidate)

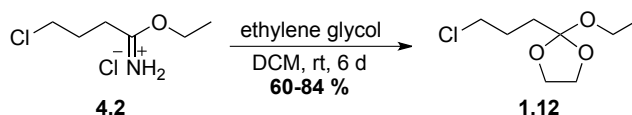


To a solution of 4-chlorobutyronitrile (18 mL, 0.19 mol, 1.0 eq.) in ethanol (130 mL, 2.28 mol, 12.0 eq.) at 0°C, acetyl chloride (110 mL, 1.52 mol, 8.0 eq.) was added dropwise (strongly exothermic reaction). After addition, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours, after which the solvent was removed under reduced pressure. The white solid obtained was thoroughly washed with diethyl ether and dried under high vacuum (0.3 mbar) for 16 hours, leading to 33.7 g (0.18 mol, 92 %) of **4.2** as a white solid.

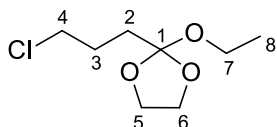


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 12.50 (bs, 1H, H-7), 11.61 (bs, 1H, H-7'), 4.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-3), 2.30–2.21 (m, 2H, H-2), 1.51 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 178.1 (C-4), 71.0 (C-5), 43.5 (C-1), 30.3, 28.2 (C-2 and C-3), 13.8 (C-6). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2965 (m, C-H), 1647 (m, C=N), 1390 (m, C-Cl), 1135 (m, C-O). **CAS**: 89224-42-0.

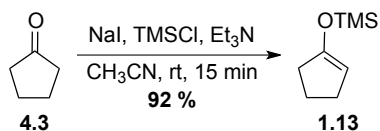
Orthoester 1.12 (2-(3-chloropropyl)-2-ethoxy-[1,3]dioxolane)



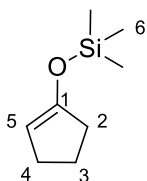
To a solution of imidate salt **4.2** (33.7 g, 0.18 mol, 1.0 eq.) in DCM (580 mL) was added ethylene glycol (10.2 mL, 0.18 mol, 1.0 eq.) at room temperature. The suspension was stirred for 6 days at room temperature, after which the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with 260 mL of diethyl ether and the precipitate was removed by filtration. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The yellowish liquid obtained was purified by distillation under high vacuum (0.5 mbar, 95°C), leading to 21.4–22.5 g (0.11–0.15 mol, 60–84 %) of **1.12** as a colorless oil.



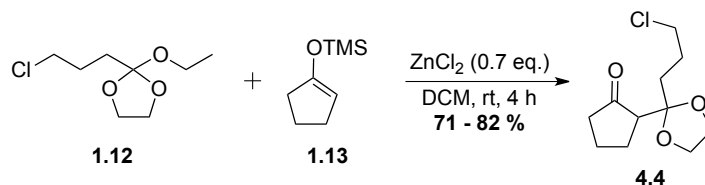
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.14–3.96 (m, 4H, H-5 and H-6), 3.64–3.52 (m, 4H, H-4 and H-7), 1.99–1.90 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-8). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 122.3 (C-1), 65.0 (C-6 and C-5), 57.5 (C-7), 44.9 (C-4), 32.7, 27.3, (C-2 and C-3), 15.1 (C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2978 (m, C-H), 1480 (m, C-Cl), 1113 (s, C-O-C). **CAS** : 335645-38-0.

Silyl enol ether 1.13 ((1-cyclopentene-1-yl-oxy)-trimethylsilane)

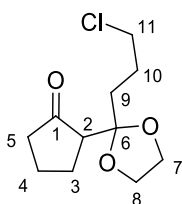
At room temperature, a solution of cyclopentanone (10.5 mL, 120 mmol, 1.0 eq.) was stirred with triethylamine (20.0 mL, 173.9 mmol, 1.2 eq.) and trimethylsilyl chloride (18.1 mL, 142.3 mmol). A solution of sodium iodide (21.4 g, 142.3 mmol, 1.2 eq.) in 145 mL of acetonitrile was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 minutes, then the media was extracted with 130 mL of precooled pentane. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure, leading to 17.2 g (0.11 mol, 92 %) of **1.13**, without further purification, as a colorless to pale yellow oil.



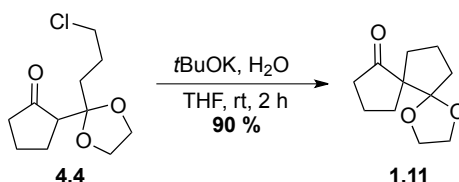
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.62 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-5), 2.28–2.23 (m, 4H, H-2 and H-4), 1.85 (qu, J = 6.0 Hz, 2H, H-3), 0.20 (s, 9H, H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 155.1 (C-1), 102.2 (C-5), 33.6 (C-2), 28.9 (C-4), 21.4 (C-3), 0.1 (C-6). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2958 (m, C-H), 1645 (m, C=C), 1342 (m, Si-C), 1252 (s, Si-O). **CAS**: 19980-43-9.

Chlorinated ketoketal 4.4 (2-[2-(3-chloropropyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl]-cyclopentanone)

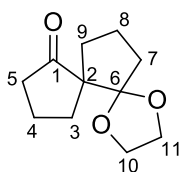
To a solution of zinc chloride (1.47 g, 10.8 mmol, 0.7 eq.) in 24 mL of DCM, was added orthoester **1.12** (3.00 g, 15.4 mmol, 1.0 eq.) and silyl enol ether **1.13** (2.65 g, 16.9 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours before adding 10 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was then extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate before removing the solvent under reduced pressure. Purification over silica gel neutralized with 20 vol. % of triethylamine (P.E./AcOEt 7:3) afforded 2.10–2.60 g of ketoketal **4.4** (10.9–12.6 mmol, 71–82 %) as a colorless oil.



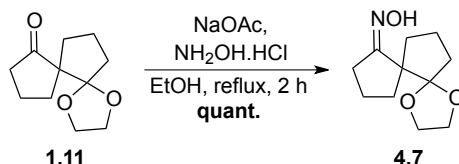
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 4.07–3.93 (m, 4H, H-7 and H-8), 3.64–3.50 (m, 2H, H-11), 2.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-2), 2.33–2.12 (m, 4H, H-3 and H-5), 2.06–1.70 (m, 6H, H-4, H-9 and H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 216.9 (C-1), 111.3 (C-6), 65.7, 65.5 (C-7 and C-8), 53.8 (C-2), 45.1 (C-11), 39.9 (C-5), 33.5 (C-9), 27.2, 25.7 (C-3 and C-10), 20.3 (C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2962 (m, C-H), 1735 (s, C=O), 1445 (m, C-Cl), 1148 (s), 1041 (s, C-O-C). **CAS**: 582312-48-9.

Spirocyclic compound 1.11 (1,4-dioxadispiro[4.0.4.3]tridecan-7-one)

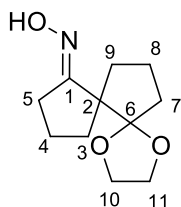
At room temperature, to a solution of potassium *tert*-butoxide (3.11 g, 27.7 mmol, 1.2 eq.) in 120 mL of THF, was added the ketoketal intermediate **4.4** (5.37 g, 23.1 mmol, 1.0 eq.) followed by water (0.42 mL, 23.1 mmol, 1.0 eq.). The formation of a salt and the warming of the mixture were immediately observed while the media becomes yellow. After 2 hours at room temperature, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (165 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 110 mL) and the combined organic layers dried over sodium sulfate. Purification over silica gel (P.E./AcOEt 4:1) afforded 4.10 g (20.8 mmol, 90 %) of the spirocyclic compound **1.11** as a colorless oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 3.97–3.86 (m, 4H, H-10 and H-11), 2.37–2.23 (m, 3H, H-5 and H-7), 2.09–1.52 (m, 9H, H-3, H-4, H-7', H-8 and H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 220.4 (C-1), 118.5 (C-6), 65.3, 64.5 (C-10 and C-11), 59.8 (C-2), 38.9 (C-5), 34.9 (C-7), 33.5 (C-3), 32.1 (C-9), 19.8, 19.6 (C-4 and C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2959 (m, C-H), 2881 (m, C-H), 1732 (s, C=O), 1325 (m), 1219 (m), 1034 (s, C-O-C). **CAS**: 582312-48-9.

Oxime 4.7

To a solution of anhydrous sodium acetate (5.24 g, 86.7 mmol, 4.4 eq.) in 105 mL of absolute ethanol, was added hydroxylamine hydrochloride (4.38 g, 63.0 mmol, 3.2 eq.) followed by 3.90 g of the spirocyclic compound **1.11** (19.7 mmol, 1.0 eq.). The reaction mixture was heated to reflux. After two hours, it was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The white solid was dissolved with an aqueous solution of sodium carbonate (120 mL) and 75 mL of dichloromethane. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 45 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (P.E./AcOEt 3:2) to afford 4.00 g (19.4 mmol, quant.) of oxime **4.7** as a white solid.

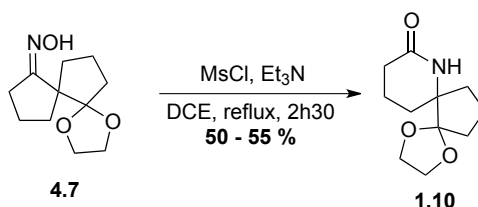


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.74 (bs, 1H, NO-H), 3.94–3.86 (m, 4H, H-10 and H-11), 2.67–2.45 (m, 2 H, H-5), 2.20–1.99 (m, 3H, H-7 and H-9), 1.89–1.53 (m, 7H, H-3, H-4, H-8 and H-9'). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 219.9 (C-1), 116.4 (C-6), 66.1 (C-10 or C-11), 65.7 (C-2), 65.0 (C-11 or C-10), 39.5 (C-5), 35.2 (C-7), 31.6 (C-3 or C-9), 26.7 (C-9 or C-3), 17.8 (C-4 or C-8), 16.8 (C-4 or C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3292 (s, O-H), 2926 (m, C-H), 1666 (w, C=N), 1444 (m), 1325 (m), 1140 (m, C-O-C). **MS** (ESI+) m/z (%): 212

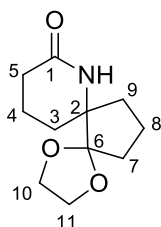
Chapitre 6 : Experimental part

$[M+H]^+$ (100), 234 $[M+Na]^+$ (78), 194 $[M-H_2O]^+$ (24), 150 $[M\text{deprotected dioxolane}-H_2O]^+$ (27). **HRMS** (ESI+) (m/z) calcd for $C_{11}H_{17}NO_3$: 212.12809, found: 212.12812. **Elemental analysis** calcd for $C_{11}H_{17}NO_3$: C, 62.54 %; H, 8.11 %; N, 6.63 %; found: C, 62.26 %; H, 8.23 %; N, 6.44 %. **Mp**: 102-103°C.

Lactam 1.10

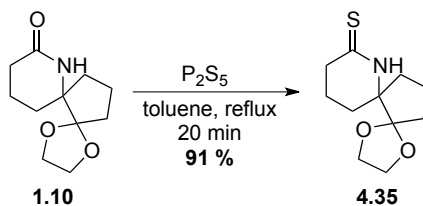


To a solution of oxime **4.7** (1.6 g, 7.57 mmol, 1.0 eq.) in 280 mL of dichloroethane, was added triethylamine (1.3 mL, 9.33 mmol, 1.2 eq.). The reaction media was heated to reflux, before adding mesyl chloride (0.71 mL, 9.33 mmol, 1.2 eq.) in one portion. Ten minutes after the addition, the mixture was cooled with an ice bath; a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was then added (150 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 110 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (DCM, then DCM/iPrOH 19:1) to afford 800–880 mg of lactam **1.10** (3.8–4.2 mmol, 50–55 %) as a beige solid.



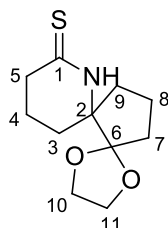
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 5.96 (bs, 1H, N-H), 4.07–3.81 (m, 4H, H-10 and H-11), 2.39–2.19 (m, 2H, H-5), 1.92–1.55 (m, 10H, H-3, H-4, H-7, H-8 and H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 172.5 (C-1), 116.3 (C-6), 66.8 (C-10 or C-11), 64.8 (C-11 or C-10), 63.4 (C-2), 35.6 (C-5), 31.6 (C-7), 27.5 (C-3 or C-9), 25.5 (C-9 or C-3), 17.7 (C-4 or C-8), 16.4 (C-8 or C-4). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2954 (m, C-H), 1650 (s, C=O), 1465 (m), 1317 (m), 1035 (s, C-O-C). **MS** (CI+) m/z (%): 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 168 (17), 151 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2]^+$ (4). **HRMS** (ESI+) (m/z) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 212.1287, found: 212.1295. **Mp**: 59–63 °C (dec.).

Thiolactam **4.35**



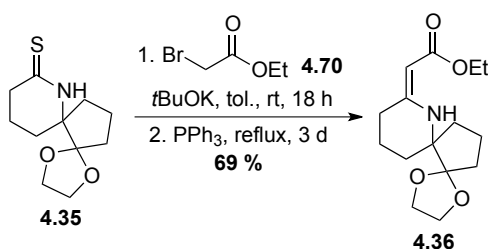
Lactam **1.10** was added in one portion (1.91 g, 9.05 mmol, 1.0 eq.) to a solution of phosphorus pentasulfide (2.01 g, 9.05 mmol, 1.0 eq.) in toluene (130 mL); the mixture was heated to reflux for 20 minutes. The reaction media was then allowed to cool to room temperature before being filtered through a sintered glass funnel. The brown/black solid was washed with freshly distilled toluene and the filtrate was then evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica

gel (DCM/MeOH 19:1), to afford 1.87 g of thiolactam **4.35** (8.24 mmol, 91 %) as a pale yellow solid.



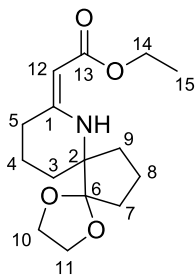
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 8.23 (bs, 1H, N-H), 4.00–3.85 (m, 4H, H-10 and H-11), 3.01–2.92 (m, 1H, H-5), 2.78–2.66 (m, 1H, H-5'), 1.99–1.61 (m, 10H, H-3, H-4, H-7, H-8 and H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 203.6 (C-1), 116.4 (C-6), 66.1 (C-10 or C-11), 65.8 (C-2), 65.0 (C-10 or C-11), 39.5 (C-5), 35.2 (C-7 or C-9), 31.6 (C-3 or C-9), 26.7 (C-3 or C-9), 17.8 (C-4 or C-8), 16.5 (C-4 or C-8). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 2947 (m, C-H), 2876 (m, C-H), 1508 (s, N-C=S I), 1450 (m), 1382 (m, N-C=S II), 1317 (m), 1014 (s, C-O-C), 995 (m, N-C=S III). **MS** (ESI+) m/z (%): 212 [**1.10**+H]⁺ (3), 228 [M+H]⁺ (100). **HRMS** (ESI+) (m/z) calcd for C₁₁H₁₇NO₂S: 228.10526, found: 228.10528. **Mp**: 84–87°C.

Enaminoester 4.36

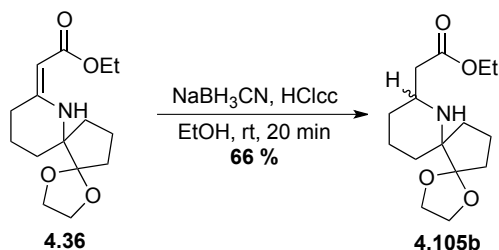


To a solution of thiolactam **4.35** (2.81 g, 12.6 mmol, 1.0 eq.) in 280 mL of toluene, was added ethyl-2-bromoacetate **4.70** (1.7 mL, 15.2 mmol, 1.2 eq.) followed by potassium *tert*-butoxide (2.83 g, 25.2 mmol, 2.0 eq.). The reaction was left overnight at room temperature before triphenylphosphine (6.61 g, 25.2 mmol, 2.0 eq.) was added. After addition, the reaction was heated to reflux

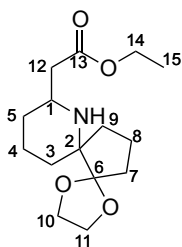
for 3 days before it was allowed to cool to room temperature. The mixture was then extracted with 1 M HCl (4 x 140 mL). The combined aqueous layers were washed with ether (370 mL), neutralized with solid sodium bicarbonate and extracted with DCM (3 x 215 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (DCM/MeOH 19:1) to obtain 2.45 g of **4.36** (8.69 mmol, 69 %) as a pale yellow solid.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 8.97 (bs, 1H, N-H), 4.33 (s, 1H, H-12), 4.18–3.83 (m, 6H, H-10, H-11 and H-14), 2.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-5), 1.96–1.54 (m, 10H, H-3, H-4, H-7, H-8 and H-9), 1.24 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H-15). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 170.4 (C-13), 162.4 (C-1), 117.0 (C-6), 80.2 (C-12), 66.1 (C-10 or C-11), 65.4 (C-11 or C-10), 62.4 (C-2), 58.2 (C-14), 36.6 (C-5), 31.8 (C-7), 29.5 (C-3 or C-9), 28.6 (C-3 or C-9), 17.4 (C-8 or C-4), 16.4 (C-4 or C-8), 14.9 (C-15). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2951 (m, C-H), 2889 (s, C-H), 1645 (s, C=O), 1589 (s, C=C), 1364 (m), 1337 (s, C-N), 1236 (s, C-C(=O)-O), 1215 (m, N-H), 1147 (s, C-C(=O)-O), 1097 (m, N-H), 1070 (m, O-C-C), 1045 (s, C-O-C), 785 (s, N-H). **MS** (ESI+) m/z (%): 304 (13), 282 [M+H]⁺ (100), 242 (7). **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₅H₂₃NO₄ (m/z): 282.17037, found: 282.16998. **Elemental analysis**: calcd for C₁₅H₂₃NO₄: C, 64.03 %; H, 8.24 %; N, 4.98 %, found: C, 63.83 %; H, 8.16 %; N, 4.79 %. **Mp**: 38–41 °C.

Aminoester 4.105b

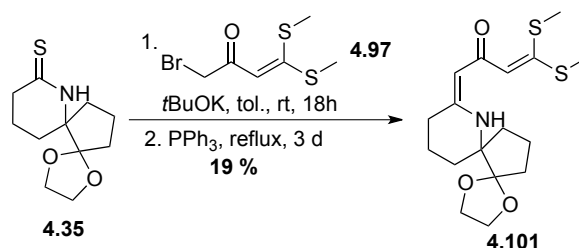
To a solution of enamino ester **4.36** (1.90 g, 6.76 mmol, 1.0 eq) in EtOH (30 mL), a solution of NaBH₃CN (425 mg, 6.76 mmol, 1.0 eq) in EtOH (1 mL) was added followed by a few drops of concentrated HCl (pH control using pH paper). After 15 minutes, water (10 mL) was added to solubilize the salts. The product was extracted with DCM (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a 1 M ammonia solution, dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. If purification was needed, it was done by column chromatography over silica gel (DCM/MeOH 19:1) to obtain 1.26 g of **4.105b** (4.46 mmol, 66 %) as a yellow oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.31–4.12 (m, 4H, H-10 or H-11 and H-14), 3.99–3.91 (m, 2H, H-11 or H-10), 3.34 (bs, 1H, H-1), 2.34 (dd, J = 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.12–1.60 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8 and H-9), 1.25 (t, J = 3.0 Hz, 3H, H-15). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 172.8 (C-13), 115.2 (C-6), 66.9 (C-2), 65.8 (C-10 or C-11), 65.0 (C-11 or C-10), 61.9 (C-14), 35.4 (C-12), 32.0 (C-7), 29.1, 27.2 (C-3 or C-5), 26.6 (C-3 or C-5) 17.8 (C-4 or C-8), 17.6 (C-8 or C-4), 13.9 (C-15). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2928 (m, C-H), 2885 (m, C-H), 1730 (s, C=O), 1660 (m), 1445 (m), 1317 (m), 1250 (m, C-

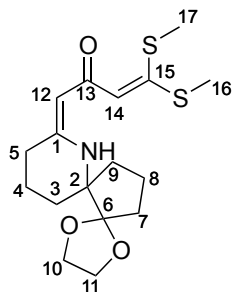
N), 1153 (s, C-C(=O)-O), 1117 (m), 1065 (m, O-C-C), 1038 (s, C-O-C), 949 (s, N-H). **MS** (ESI+) *m/z* (%): 284 [M+H]⁺ (100). **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₅H₂₅NO₄ (*m/z*): 284.18563, found: 284.18591.

Keto-ketene dithio acetal 4.101



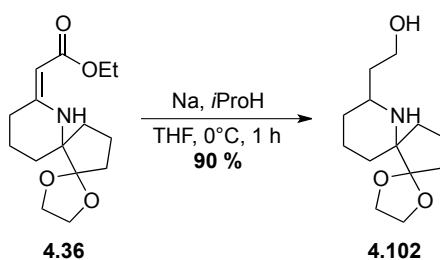
Potassium *tert*-butoxide (128.0 mg, 1.14 mmol, 2.0 eq.) was added to a solution of thioamide **4.35** (125.0 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq.) and alkylating agent **4.97** (165.0 mg, 0.68 mmol, 1.2 eq.) in toluene (20 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature before triphenylphosphine was added (299.0 mg, 1.14 mmol, 2.0 eq.). The reaction was heated to reflux for three days. The solution was allowed to cool to room temperature, extracted with 1 M HCl (3 x 5 mL), then washed with diethylether (1 x 15 mL). The aqueous phase was neutralized with solid sodium bicarbonate and extracted with DCM (3 x 25mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (P.E./AcOEt 1:1) to afford 38.5 mg of enamino ester **4.101** (0.11 mmol, 19 %) as a yellow oil.

Chapitre 6 : Experimental part



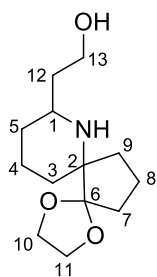
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 11.08 (bs, 1H, N-H), 5.78 (s, 1H, H-14), 4.81 (s, 1H, H-12), 4.28–4.21 (m, 1H, H-10 or H-11), 3.96–3.77 (m, 3H, H-10 and H-11), 2.42 (s, 3H, H-16 or H-17), 2.35 (s, 3H, H-17 or H-16), 2.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-5), 1.95–1.53 (m, 10H, H-3, H-4, H-7, H-8 and H-9). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 184.4 (C-13), 163.3 (C-1), 150.6 (C-15), 118.5 (C-14), 117.1 (C-6), 95.2 (C-12), 66.2 (C-10 or C-11), 65.6 (C-10 or C-11), 62.6 (C-2), 36.5 (C-7), 31.9 (C-3 or C-9), 29.2 (C-5), 28.5 (C-3 or C-9), 17.3 (C-4 or C-8), 17.1 (C-4 or C-8), 16.5 (C-16 or C-17), 15.3 (C-16 or C-17). **MS** (ESI+) m/z (%): 242 (8), 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$ (m/z): 356.13552, found: 356.13486.

Alcohol 4.102



At room temperature, isopropanol (3.5 mL) was added to a solution of enamine ester **4.36** (850.0 mg, 3.03 mmol, 1.0 eq.) in THF (78 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C before metallic sodium (previously rinsed in THF) was added (420.0 mg, 18.20 mmol, 6.0 eq.). After one hour, the unreacted sodium was removed and a saturated aqueous solution of ammonium chloride

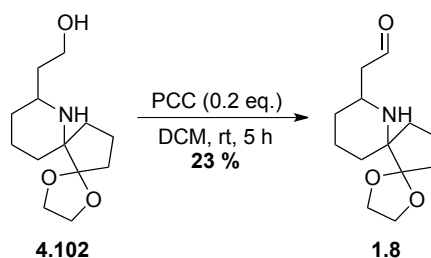
was added. The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 15 mL, 2 x 10 mL); the combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Alcohol **4.102** was obtained as a white precipitate (658.0 mg, 2.73 mmol, 90 %) without further purification.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.02–3.71 (m, 6H, H-10, H-11 and H-13), 3.29 (m, 0.6H, H-1), 2.91 (m, 0.4H, H-1'), 2.04–1.25 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 and H-12). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 118.4 and 118.1 (C-6), 65.4, 65.0 (C-10 and C-11), 64.1 (C-2), 63.2, 61.8, 61.2 (C-10, C-11 and C-13), 40.6, 37.9, 37.4, 33.3, 33.0, 32.5, 31.3, 30.8, 29.0, 21.5, 21.2, 17.9, 16.5 (C-3, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9, and C-12). **IR** (neat) ν_{max} /cm⁻¹: 3298 (s, O-H), 2920 (m, C-H), 2869 (m, C-H), 1443 (m), 1153 (m), 1041 (s, C-O-C), 948 (s, N-H), 731 (s, O-H). **MS** (APCI+) m/z (%): 242 [M+H]⁺ (100). **Elemental analysis**: calcd for C₁₃H₂₃NO₃: C, 64.03; H, 8.24; N, 4.98, found: C, 63.83; H, 8.16; N, 4.79.

Aldehyde 1.8

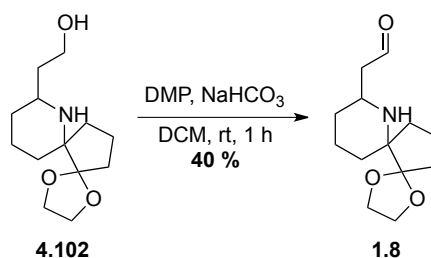
Alcohol oxidation using PCC



PCC (80.6 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq.) was added in one portion to a solution of alcohol **4.102** (45.1 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) in DCM (5

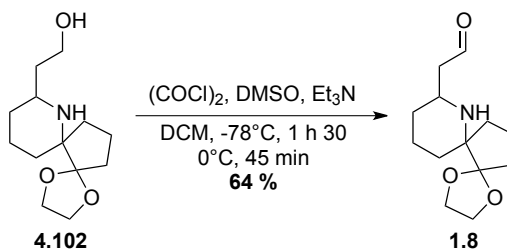
mL) at room temperature. After 5 hours, the reaction mixture was diluted with DCM (5 mL) and washed with water (5 mL). The aqueous phase was then extracted with DCM (4 mL) and the combined organic layers washed with brine. The organic layer was then dried over magnesium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Aldehyde **1.8** was obtained as a white solid without further purification (10.5 mg, 0.04 mmol, 23 %).

Alcohol oxidation using DMP



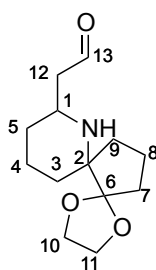
DMP (68.0 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) and NaHCO₃ (35.0 mg, 0.42 mmol, 4.0 eq.) were added to a solution of alcohol **4.102** (25.4 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) in DCM (3 mL) at room temperature. After 1 hour, Na₂S₂O₃ was added (2 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (4 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Aldehyde **1.8** was obtained as a white precipitate (10.5 mg, 0.04 mmol, 40 %) without further purification.

Alcohol oxidation using Swern conditions



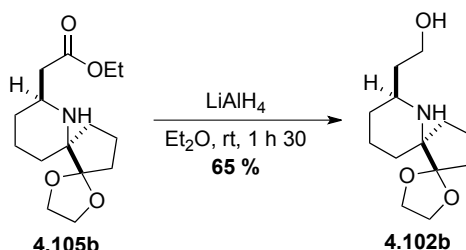
Chapitre 6 : Experimental part

A solution of DMSO (30 μ L, 0.42 mmol, 2.1 eq.) in DCM (0.5 mL) was added to a solution of oxalyle chloride (30 μ L, 0.35 mmol, 1.8 eq.) in DCM (0.8 mL) at -78°C. The reaction was stirred for 10 minutes at -78°C before a solution of alcohol **4.102** (48.2 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) in DCM (1.2 mL) was added. The reaction was kept at that temperature for 15 minutes before triethylamine (140 μ L, 0.10 mmol, 5.1 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred at -78°C for 1 hour then at 0°C for 45 minutes. Water (1.5 mL) was added at 0°C and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 2 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography over silica gel (DCM/*i*PrOH 4:1) to afford aldehyde **1.8** (30.6 mg, 0.13 mmol, 64 %) as a white solid.



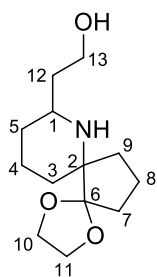
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.76 (s, 1H, H-13), 4.07–3.88 (m, 6H, H-10, H-11 and H-12), 3.21 (m, 1H, H-1), 1.85–1.44 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8 and H-9). **MS** (APCI+) *m/z* (%): 240 [M+H]⁺ (100), 196 [M+H-dioxolane]⁺ (70). **HRMS** (APCI+) calcd for C₁₃H₂₁NO₃ (*m/z*): 240.15942, found: 240.15923.

Alcohol 4.102b



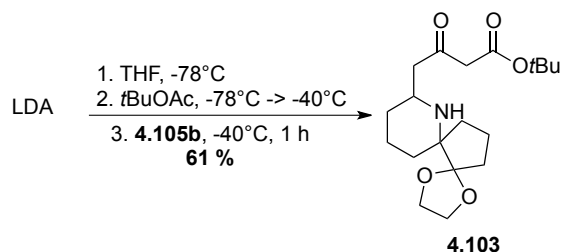
At room temperature, LiAlH_4 (27.0 mg, 0.71 mmol, 2.0 eq.) was added gently to a solution of ester **4.105b** (100.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) in ether (4 mL). After addition the reaction mixture was stirred for 1h30 before water was added dropwise. The mixture was filtered through a sintered glass funnel and the filtrate was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Alcohol **4.102b** was obtained as a white solid without further purification (54.9 mg, 0.23 mmol, 65 %).

The relative stereochemistry was confirmed with X-ray analysis (see Figure 4.13)



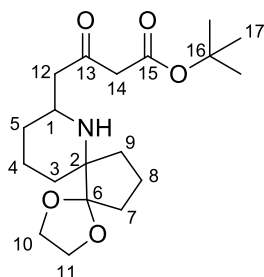
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 3.95–3.79 (m, 6H, H-10, H-11 and H-13), 2.95–2.87 (m, 1H, H-1), 2.01–1.43 (m, 15H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-12 and NH). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 118.2 (C-6), 65.5, 65.1 (C-10 and C-11), 64.2 (C-2), 63.3 (C-13), 53.4 (C-1), 37.5, 33.2, 32.7, 30.9, 29.1 (C-3, C-5, C-7, C-9 and C-12), 21.7, 18.0 (C-4 and C-8). **MS** (ESI+) m/z (%): 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ (m/z): 242.17507, found: 242.17535.

Tert-butyl keto ester 4.103

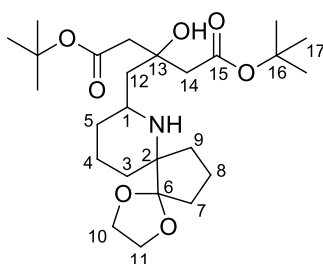


Diisopropylamine (1.5 mL, 10.3 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise to 4.1 mL of 2 M *n*-butyllithium solution in hexane (10.3 mmol, 4.0 eq.) to form LDA. 6 mL of THF were added to the freshly prepared LDA. The solution was cooled to -78°C and *tert*-butyl acetate (1.4 mL, 10.3 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes then allowed to warm to -50°C, before setting the temperature to -40°C. The reaction mixture was stirred for one additional hour before a solution of 0.73 mg of ester **4.105b** (2.58 mmol, 1.0 eq.) in 6 mL of THF was added dropwise. The reaction was complete after 15 minutes and 12 mL of a saturated aqueous solution of ammonium chloride were added followed by a few drops of 1 M HCl. The mixture was then allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The product was purified by column chromatography over silica gel (AcOEt/DCM 1:1), to afford 556.0 mg of ketoester **4.103** (1.57 mmol, 61 %) as a yellow oil. Alcohol **4.112** resulting from the double addition of the *tert*-butyl acetate anion is also formed.

Chapitre 6 : Experimental part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.06–3.91 (m, 4H, H-10 and H-11), 3.36 (s, 2H, H-14), 3.12 (bs, 1H, H-1), 2.63–2.44 (m, 2H, H-12), 1.90–1.42 (m, 21H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 and H-17). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 203.0 (C-13), 166.5 (C-15), 117.8 (C-6), 81.8 (C-16), 65.2, 65.0 (C-10 and C-11), 63.9 (C-2), 51.1 (C-14), 50.3 (C-12), 48.3 (C-1), 32.5, 32.0, 30.9, 28.8 (C-3, C-5, C-7, and C-9), 28.0 (C-17), 21.2, 17.5 (C-4 and C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2931 (m, C-H), 2885 (m, C-H), 1732 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1643 (m, O-H--O=C_{ester}), 1456 (m), 1251 (s, C-N), 1146 (s, C-C(=O)-O), 1067 (s, O-C-C), 1038 (s, C-O-C), 948 (s, N-H). **MS** (ESI+) m/z (%): 354 [M+H]⁺ (100) **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₉H₃₁NO₅ (m/z): 354.22802, found: 354.22750.



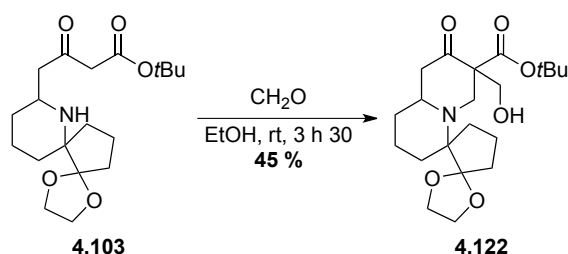
4.112

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 3.91–3.85 (m, 4H, H-10 and H-11), 3.07 (bs, 1H, H-1), 2.69 (dd, J = 15.0 Hz, 2H, H-14), 2.53 (s, 2H, H-14'), 1.99–1.47 (m, 15H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-12 and N-H), 1.41 (d, 18H, H-17). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 170.6 (C-15), 118 (C-6), 80.4 (C-16), 72.5 (C-13), 65.4, 64.9 (C-10 and C-11), 64.3 (C-2), 48.6 (C-1), 46.3 (C-14), 45.1 (C-14'), 43.3 (C-12), 33.9, 32.5, 30.5, 29.0 (C-3, C-5, C-7 and C-9), 28.2 (C-17), 21.9, 18.2 (C-4 and C-8). **IR**

Chapitre 6 : Experimental part

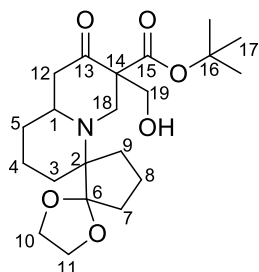
(neat) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2976 (m, C-H), 2928 (m, C-H), 1717 (s, C=O), 1431 (s, O-H), 1252 (m, C-N), 1213 (m, C-O), 1140 (s, C-C(=O)-O), 1067 (m, O-C-C), 1036 (s, C-O-C), 951 (s, N-H), 698 (s, O-H). **MS** (ESI+) m/z (%): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{NO}_7$ (m/z): 470.31123, found: 470.31109. Yellow oil.

Mannich product 4.122



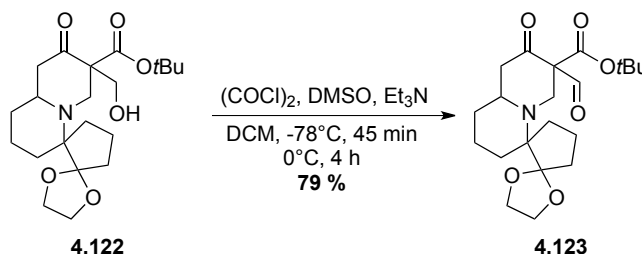
Formaldehyde (37 % solution, 420 μL , 5.7 mmol, 2.2 eq.) was added to a solution of β -ketoester **4.103** (910 mg, 2.6 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (15 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3h30. After that time, DCM was added, the mixture was dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The condensation product **4.122** was obtained pure as a white solid by precipitation in ether (463.0 mg, 1.2 mmol, 45 %).

Chapitre 6 : Experimental part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 4.76 (bs, 1H, OH), 4.12–3.87 (m, 6H, H-10, H-11 and H-19), 3.26 (dd, J = 12.0 Hz, 2H, H-18), 2.76 (bs, 1H, H-1), 2.59 (dd, J = 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.41 (dd, J = 9.0 Hz, 1H, H-12'), 1.81–1.41 (m, 21H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 and H-17). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 206.9 (C-13), 169.3 (C-15), 118.3 (C-6), 82.2 (C-16), 68.9 (C-14), 66.0 (C-19), 64.9, 64.3 (C-10 and C-11), 63.2 (C-2), 58.5 (C-1), 54.0 (C-18), 48.5 (C-12), 28.2 (C-17), 37.2, 32.7, 31.9, 26.4 (C-3, C-5, C-7, and C-9), 20.5, 19.8 (C-4 and C-8). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2954 (s, O-H), 2918 (m, C-H), 2851 (m, C-H), 1709 (s, C=O), 1367 (s, O-H), 1222 (s, C-O), 1138 (s, C-C(=O)-O), 1078 (m, O-C-C), 1034 (s, C-O-C), 652 (s, O-H). **MS** (ESI+) m/z (%): 396 [M+H]⁺ (100), 366 [keto-ester **4.114**] (12). **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₉H₃₁NO₅ (m/z): 396.23806, found: 396.23778. **Mp**: 119 – 122 °C.

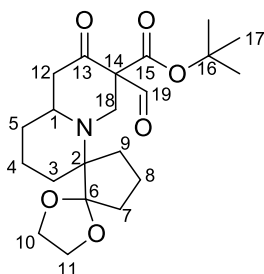
Aldehyde **4.123**



A solution of DMSO (8 μ L, 1.13 mmol, 2.3 eq.) in DCM (2.5 mL) was added dropwise to a solution of oxalyle chloride (80 μ L, 0.93

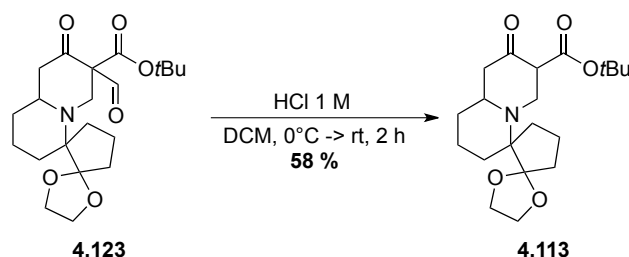
Chapitre 6 : Experimental part

mmol, 1.9 eq.) in DCM (2.5 mL) at -78°C. After addition, the reaction mixture was stirred for 10 minutes before adding a solution of 197 mg of alcohol **4.122** (0.49 mmol, 1.0 eq.) in DCM (7.5 mL) dropwise. The mixture was stirred for 20 minutes before trimethylamine (350 μ L, 2.5 mmol, 5.0 eq.) was added dropwise. After 1h30, the mixture was warmed to 0°C and kept at this temperature for 10 minutes before water (6 mL) was added. The crude product was purified by precipitation in diethyl ether, to afford 150 mg of aldehyde **4.123** (0.39 mmol, 79 %) as a white precipitate.

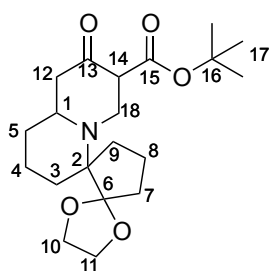


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 9.61 (s, 1H, H-19), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-18), 3.98–3.82 (m, 4H, H-10 and H-11), 2.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H-18), 2.65–2.42 (m, 1H, H-1), 2.45–2.42 (m, 2H, H-12), 1.99–1.54 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8 and H-9), 1.49 (s, 9H, H-17). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 201.9 (C-13), 194.4 (C-19), 167.2 (C-15), 118.1 (C-6), 83.8 (C-16), 74.4 (C-14), 65.1, 64.4 (C-10 and C-11), 63.4 (C-2), 59.1 (C-1), 53.6 (C-18), 48.7 (C-12), 28.1 (C-17), 38.5, 33.6, 33.4, 26.3, 20.3, 20.1 (C-3, C-4, C-5, C-7, C-8 and C-9). **IR** (neat) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2948 (m, C-H), 2931 (m, C-H), 1715 (s, C=O), 1666 (s), 1317 (s), 1228 (s, C-O), 1153 (s, C-C(=O)-O), 1036 (s, C-O-C). **MS** (ESI+) m/z (%): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). (deformylation product = keto-ester **4.113**). **Mp** : 27-30°C (dec.).

Deformylation product **4.113**



To a 1 M HCl solution (0.2 mL, 0.2 mmol, 1.1 eq.) diluted in water (2 mL) at 0°C, was added a solution of aldehyde **4.123** (75.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.) in DCM (2 mL). After two hours, the two layers were separated and the aqueous phase extracted with DCM (1 x 3 mL). The combined organic layers were washed with NaOH 1 M solution and water, dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Ketoester **4.113** was obtained as a white precipitate without further purification (40.3 mg, 0.11 mmol, 58 %).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 12.05 (bs, 0.15 H, OH enol), 4.19–4.16 (m, 1H, H-14), 3.99–3.80 (m, 4H, H-10 and H-11), 3.38 (bs, 1H, H-12 or H-18), 3.16–3.06 (m, 1H, H-1), 2.65–2.57 (m, 1H, H-12 or H-18), 2.26–2.19 (m, 1H, H-12 or H-18), 2.14–2.05 (m, 2H, H-12 or H-18), 1.92–1.38 (m, 21H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 and H-17). **MS** (ESI⁺) m/z (%): 366 [M+H]⁺ (100). **HRMS** (ESI⁺) calcd for C₂₀H₃₂NO₅: 366.22750, found: 366.22717.

Chapitre 6 : Experimental part

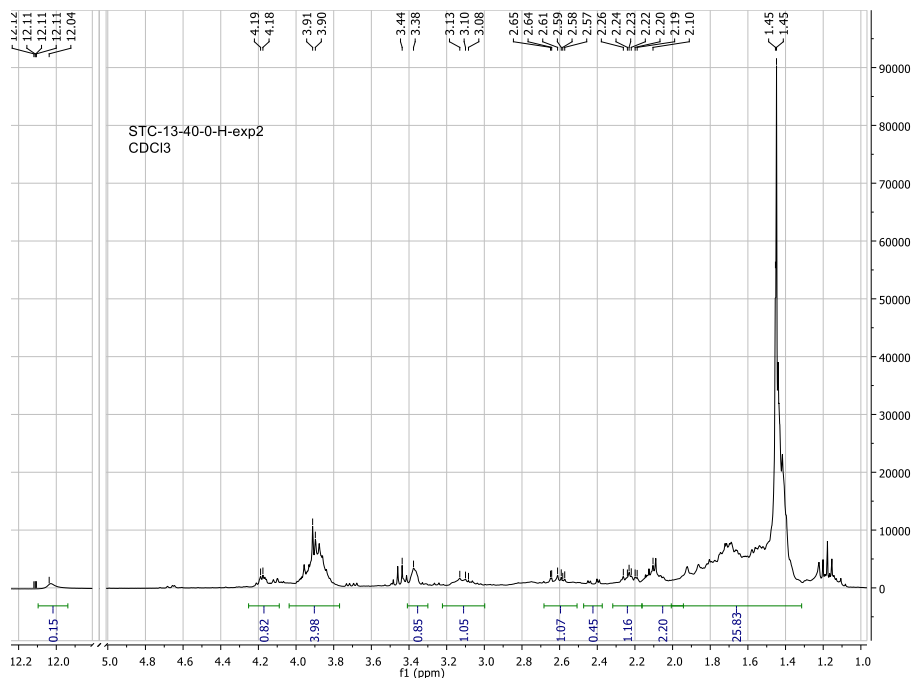
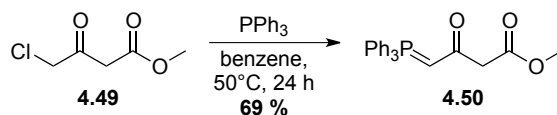


Figure 6.1 : β -ketoester **4.113** ^1H NMR. (taken in CDCl_3 , with some remaining Et_2O).

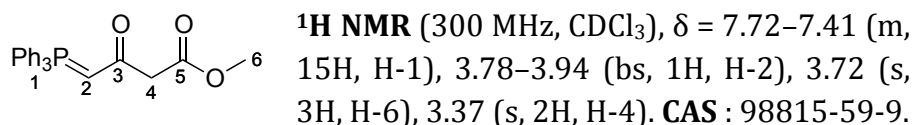
Synthesis of the alkylating agents for the Eschenmoser sulfide contraction

(3-methoxycarbonyl-2-oxopropylidene)triphenylphosphorane **4.50**

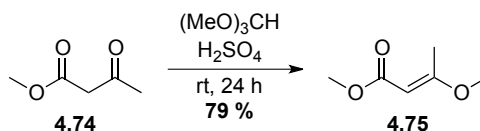


A benzene solution of methyl 4-chloro-3-oxobutanoate **4.49** (1.28 g, 1.3 mL, 8.49 mmol, 1.0 eq.) and triphenylphosphine (2.3 g, 8.77

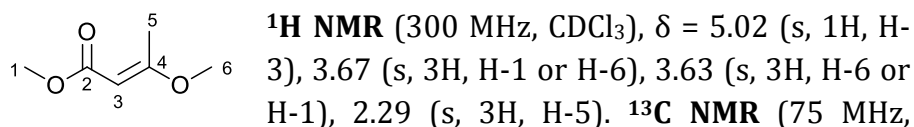
mmol, 1.0 eq.) was heated to 50°C for 24 hours. After cooling, the reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel and the precipitate was washed with benzene and dissolved in water. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the precipitate formed was filtered off, washed with water and dried under high vacuum. This allow the isolation of 2.20 g of **4.50** (5.86 mmol, 69 %) as a white precipitate.



(E)-methyl 3-methoxybut-2-enoate 4.75¹⁷⁷



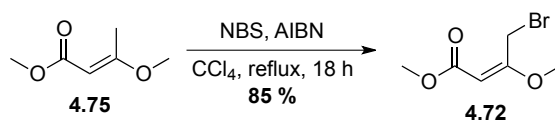
To a solution of methyl acetoacetate **4.74** (6.0 mL, 55.6 mmol, 1.0 eq.) and trimethylorthoformate (6.1 mL, 55.6 mmol, 1.0 eq.) cooled with an ice bath, concentrated H₂SO₄ (4 drops) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature for 24 hours. After that time, a slight excess of quinolone (drops) was added to neutralize the acid. Distillation under reduced pressure afforded compound **4.75** as a colorless liquid (5.7 g, 43.9 mmol, 79 %).



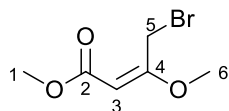
¹⁷⁷ Essig, S.; Bretzke, S.; Müller, R.; Menche, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19362–19365.

CDCl_3), δ = 173.1 (C-2), 168.3 (C-4), 90.4 (C-3), 55.5 (C-6), 50.5 (C-1), 18.4 (C-5). **CAS**: 4525-28-4.

Methyl 4-bromo-3-methoxy-2-butenate 4.72¹⁷⁸



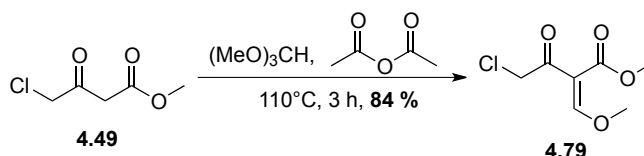
To a solution of ester **4.75** (2.18 g, 16.7 mmol, 1.0 eq.) in CCl_4 (25 mL), were added NBS (2.98 g, 16.7 mmol, 1.0 eq.) and AIBN (10 mg, 0.06 mmol, cat.). The mixture was heated to reflux until complete consumption of NBS was noted. It was then allowed to cool to room temperature, diluted with petroleum ether and filtered through a sintered glass funnel. The filtrate was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by distillation (67-70°C 0.7 mbar) to afford 2.97 g of halogenated ester **4.72** (14.2 mmol, 85 %) as a colorless liquid.



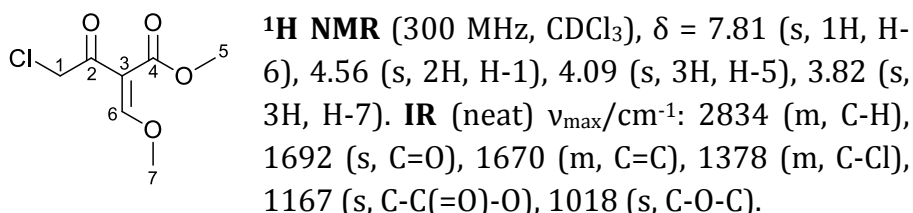
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 5.12 (s, 1H, H-3), 4.52 (s, 2H, H-5), 3.71 (s, 6H, H-1 or H-6), 3.70 (s, 6H, H-1 or H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3), δ = 169.1 (C-4), 167.3 (C-2), 93.0 (C-3), 56.2 (C-1 or C-6), 50.9 (C-6 or C-1), 26.7 (C-5). **CAS**: 35471-22-8.

¹⁷⁸ Welch, S. C.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 385–389.

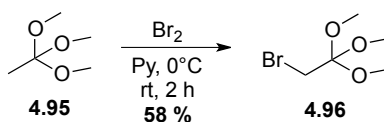
Ethyl-4-chloro-2-methoxymethyleneacetoacetate 4.79



A mixture of ester **4.49** (1.0 mL, 8.67 mmol, 1.0 eq.), orthoformate (1.9 mL, 17.32 mmol, 2.0 eq.) and anhydride (3.3 mL, 34.91 mmol, 4.0 eq.) were heated to 110°C for three hours. After that time, the reaction media was allowed to cool to room temperature. Then, the excess of ethyl orthoformate and acetic anhydride were distilled off under vacuum and the residue was recrystallized from hexane to afford 1.4 g of **4.79** (7.28 mmol, 84 %) as a needle-like crystal.

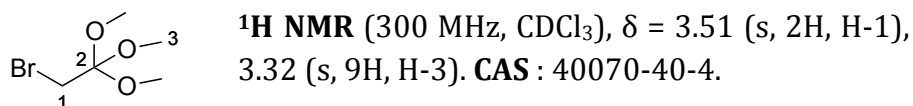


Trimethyl bromoorthoacetate 4.96

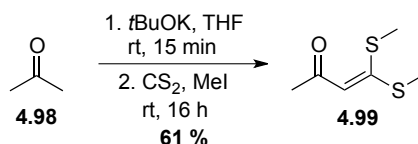


Bromine (4.0 mL, 78.6 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise to a solution of pyridine (6.3 mL, 78.6 mmol, 1.0 eq.) and trimethylorthoacetate **4.95** (10.0 mL, 78.6 mmol, 1.0 eq.) at 0°C. The reaction media was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was poured onto diethyl

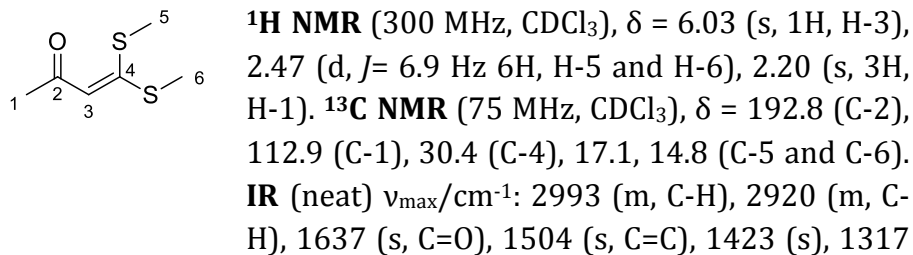
ether (50 mL) to allow the precipitation of PyHBr, filtered through a sintered glass funnel and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by distillation under reduced pressure (water vacuum, 57-58 °C) to obtain 9.1 g of **4.96** (45.6 mmol, 58 %) as a colorless oil.



1,1-bis(methylthio)-1-butene-3-one 4.99

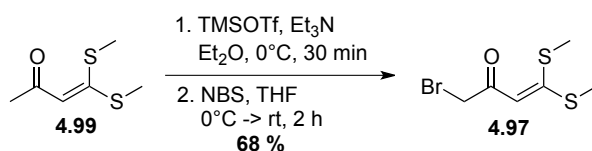


At room temperature, acetone (5 mL, 68.1 mmol, 1.0 eq.) was added to a solution of potassium *tert*-butoxide (15.3 g, 136.3 mmol, 2.0 eq.) in THF (230 mL). The mixture was stirred for 15 minutes before carbon disulfide (4.1 mL, 67.9 mmol, 1.0 eq.) and iodomethane (8.5 mL, 136.5 mmol, 2.0 eq.) were added. The reaction media was stirred overnight before being washed with water (600 mL) and extracted with DCM (1 x 200 mL, 3 x 100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. Recrystallization from hexane afforded **4.99** as yellow plates (6.7 g, 41.5 mmol, 61 %).

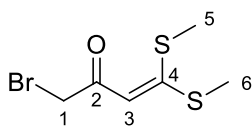


(m), 1209 (s), 1010 (m), 769 (s, C-S). **CAS** : 17649-86-4.

4-bromo-1,1-bis(methylthio)but-1-ene-3-one 4.97



Triethylamine (480 μ L, 3.39 mmol, 1.1 eq.) was added to a solution of ketone **4.99** (500 mg, 3.08 mmol, 1.0 eq.) in ether (25 mL). The mixture was cooled to 0°C before trimethylsilyl trifluorosulfonate (660 μ L, 3.39 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. This led to the formation of two layers: the bottom one was removed from the reaction mixture before a solution of *N*-bromosuccinimide (603 mg, 3.39 mmol, 1.1 eq.) in THF/Et₂O (12/5 mL) was added dropwise. After 2 h 30, the reaction mixture was washed with water and then with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer was dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford 505 mg of **4.97** (2.09 mmol, 68 %) as a yellow solid.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 6.66 (s, 1H, H-3), 3.89 (s, 2H, H-1), 2.51 (s, 6H, H-5 and H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃), δ = 186.0 (C-2), 169.1 (C-4), 109.2 (C-3), 34.3 (C-1), 17.3, 15.0 (C-5 and C-6). **MS** (ESI+) *m/z* (%): 161 (100), 183 (58), 240 [M+H]⁺ (85). **HRMS** (ESI+) calcd for C₆H₉BrOS₂ (*m/z*): 240.93510, found: 240.93521.

Chapitre 6 : Experimental part